ONDERZOEKINGEN
GEDAAN IN HET PHYSIOLOGISCH LABORATORIUM
DER RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT

REGISTER tot:

R. (1. 2. 3. 4)	aan het slot van	(4)	V	1897
R. (5)	„ „ „ „	(5)	XIX	1919
R. (6)	„ „ „ „	(6)	VIII	1928

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/onderzoekingen_1927-1928_part-8

ONDERZOEKINGEN

GEDAAN IN HET

PHYSIOLOGISCH LABORATORIUM

DER

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT

VOORTGEZET EN UITGEGEVEN

DOOR

H. ZWAARDEMAKER

ZESDE REEKS

DEEL VIII

UTRECHT
A. OOSTHOEK
1927/28

HARVARD UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH
LIBRARY
A; Ah, 1872, 1
DR. WM. T. PORTER.
SEP 12 1928

„OP DEN UITKIJK",

Afscheidscollege van H. ZWAARDEMAKER,

OP 13 JUNI 1927.

Geachte toehoorders.

Dank zij de vriendelijkheid van curatoren valt mij het voorrecht te beurt in deze roemruchtige zaal mijn afscheidscollege te mogen geven. Dertig jaar geleden, toen ik mijn ambt aanvaardde, stond ik hier ook. Tusschen toen en nu ligt een wijde spanne tijds, voor mij vol herinneringen. Die herinneringen zijn echter belangrijker voor mij dan voor u. Want zal ik u dan zeggen in dit samenzijn? Zal ik u een overzicht trachten te geven van de wijzigingen, die de physiologie in die jaren onderging? Het ligt niet in mijn aard mij in historische mijmeringen, want meer zouden het in het bedrijvige leven niet kunnen zijn, te vermeien. Man van de praktijk en van laboratoriumwerk zou ik liever voorwaarts willen zien. Maar mag ik dat doen in dit uur? Ik heb de physiologie in haar vollen omvang onderwezen. Zou ik zoo vermetel mogen zijn mij aan het voorspellen van haar toekomst in vollen luister te wagen? Natuurlijk niet, ik ben daartoe niet bevoegd; maar misschien mag ik op de stukjes terrein, waarop ik zelf voorwaarts schreed, het zoeklicht van het geestesoog werpen, en u zeggen, hoe ik het beloofde land onzer wetenschap daar zie. Aan u, studenten, dan, als gij wilt, het te ontginnen. Een soort van testament dus. Ik hoop maar, dat ik u niet louter steenen voor brood geef.

Ik wil 3 onderwerpen kort aanroeren: 1°. de reuk-physiologie; 2°. de phonetiek; 3°. de radio-physiologie.

Wat de reukphysiologie betreft, wacht alles, voor zoover ik zien kan, op de ontraadseling vas den innerlijken aard van den prikkel. Het is dan nu 40 jaren, dat wij over den reukmeter beschikkken en dus quantitatief onderzoek mogelijk is, want, behoef ik het u nog te zeggen, wat de spleet is voor de lichtsterkte, zijn de over elkaar schuivende buizen voor de sterkte van den geur in stroomende lucht. Het gebied is dan ook in de jaren, die achter ons liggen, ijverig quantitatief doorzocht, doch daarbij is gebleken, dat ons reukstelsel en dat der dieren psychologisch van opbouw is. Wel kan men de echt physiologische kenmerken van de ruikcellen, uitgespreid als die

cellen daar liggen in een vlakte, hoog in de neusholte, met behulp van een glazen reukkamer door afstompingsproeven opsporen, maar daarmee is physisch nog niets benaderd. En ook in het algemeen; het moge waar zijn, dat, waar geur wordt aangetroffen, ook riekende materie voorhanden is, de wijze waarop die materie in het reukzintuig werkt, bleef duister. Alleen moleculen van één gewicht tusschen 17 en 300 zijn er toe in staat, en hun constitutie moet zoodanig zijn, dat zij zich aan waterige vlakten hechten, in olie oplossen, in hun homologe reeks bepaalde plaatsen innemen en inwendig een bepaalde structuur aanbieden. Evenwel, noch de plaats in de reeks, noch de inwendige structuur op zich zelf zijn verantwoordelijk voor de qualiteit van de geur. Dit zijn zij eerst te zamen, gezamenlijk de lage resonantie-verhoudingen in het molecule regelend. Want men moet zich niet voorstellen, dat in het molecule, afgezien van het snelle draaien der electronen in de atomen en van de warmtebeweging der atomen als complexen, overigens rust zou heerschen. De chemici komen telkens met bewijzen aandragen, dat dit niet het geval is. Het vlak van den benzolring verkeert voortdurend in golving; de methylgroep wentelt om haar as; elke lange keten voert slingeringen uit. Deze bewegingen hebben waarschijnlijk een eigen karakter, van veel langzamer orde dan de rotaties in het atoom. Mogelijk zijn hier trillingen aanwezig, die als van olfacto-chemischen aard beschouwd mogen worden. Dan zal de nauwkeurige studie van het infrarood, die naar men zegt, aanstaande is, een tipje van den sluier, die over de natuur van den reukprikkel hangt, kunnen opheffen. Op dat oogenblik moet de physiologie paraat staan om haar slag te slaan. Dit zal zij dan ook, vermoed ik, ook zonder mijn aansporing wel niet nalaten. Intusschen, goed zou het geloof ik zijn, indien gij alvast in afwachting van het rijpen der tijden, de geuren van moleculen van gelijke inwendige ruimte, dus isomeren, en van moleculen van gelijkvormige constructie, dus onderling homologen, in hun verband gingt bestudeeren. Het moet voor elken geur op zich zelf in de nabijheid van den drempel geschieden en niet in geconcentreerden staat, zooals veelal gebeurt. De irradiaties over naburige cellen gaan dan parten spelen.

Een tweede onderwerp, dat ik even vluchtig wil beschouwen, is dat der phonetiek. Er zijn daarin een paar vraagpunten, die voor de oorartsen van groot belang zijn, n.l. de vraag naar den bouw onzer klinkers en medeklinkers. Want het blijkt, dat de dooven niet zoozeer last hebben van de zwakte van het geluid dan wel van het uitgewischt zijn in het gesprokene van bepaalde reeksen van tonen, bij den een hoog, bij den ander laag. De spraakklanken worden daardoor

onherkenbaar, en het helpt niet, of men schreeuwt dan wel electrisch versterkt, verbrokkeld en verminkt blijven zij toch, de teksten onontwarbaar makend zelfs voor de gevatste raadster, want vooral vrouwen munten in het raden uit. Het opsporen van de manier om dit te verhelpen, gaat al wel vlugger, sinds de draadlooze ons versterkers en uitblusschers heeft geschonken, maar niet zoo snel als wij zouden wenschen. Menig medicus met physischen aanleg kan daar nog een prachtig arbeidsveld vinden, maar het zou voor deze gelegenheid te abstract worden, hierop verder in te gaan. Liever wil ik nog een oogenblik bij de linguistische phonetiek stil staan. Deze kan, zooals van zelf spreekt, slechts op zeer beperkt gebied haar vraagstukken aan de geneeskunde ontleenen. Een werkelijk opleven van dien tak van wetenschap kan alleen van de aansporing der taalkundigen uitgaan. Ook BRÜCKE en DONDERS stonden onder dien invloed. In de periode, waarin ik het laboratorium mocht besturen, is, nadat VAN HAMEL te Groningen begonnen was, aan onze universiteit GALLEé de stuwkracht geweest. GALLEé inspireerde o.a. LEO EIJKMAN tot dialectstudie. NOYONS bracht onze methodes naar Leuven, waar GROOTAERS in het physiologisch laboratorium aldaar de centrale voor de Vlaamsche dialecten inrichtte. Ik hoop van harte, dat de Utrechtsche taalkundigen zullen voortgaan weerklank te wekken in het oude en in het toekomstige Utrechtsch physiologisch laboratorium.

Met den polsstok sprink ik over mijn onderwerpen heen en kom nu tot de radio-physiologie, een thema, waarin, naar ik vermoed de doorsnee-student nog het meest belang zal stellen en waaraan ik dan ook wat meer van mijn schaars toegemeten minuten mag wijden.

Van tijd tot tijd wordt er ook in het organisme een of andere kracht ontdekt, waarvan men te voren het bestaan niet vermoedde. Zoo was men zich gedurende een reeks van eeuwen slechts van calorische en mechanische krachten in ons lichaam bewust; sinds een paar eeuwen van chemische, sinds een eeuw van electrische en sinds kort van radiologische. Het was n.l. in 1906 dat CAMPBELL en WOOD tot de overtuiging kwamen, dat kalium radium-actief is. Nu is kalium een element, dat in levende organisme nooit ontbreekt, in plant noch dier, en daarin, gelijk PASTEUR reeds wist, een gewichtige rol speelt. Neemt men het weg, zoo kan het organisme noch groeien noch functioneeren; voegt men het opnieuw toe, dan bloeit een nieuw leven snel op. In 1916 bleek dit kalium in een aantal opzichten door alle radio-actieve elementen en niet door andere, vervangen te kunnen worden; zijn werking voor zoover zij onontbeerlijk is, moet dus op radioactiviteit berusten. Deze kalium-radioactiviteit is echter slechts zwak; een mil-

liard maal zwakker dan de radioactiviteit van radium, die verzengend en het leven verwoestend is. Omdat de bioradioactiviteit zoo zwak is, moet men over zeer gevoelige instrumenten beschikken om haar in de droge asch onzer weefsels te kunnen aantoonen. Op zich zelf is dit geen bezwaar, het maakt de zaak alleen maar wat moeilijker. Het is een gewoon verschijnsel bij iets nieuws. Een kleine eeuw geleden was dit met de dierlijke electriciteit juist zoo. DU BOIS REYMOND vond geen der gebruikelijke galvanometers gevoelig genoeg en nog korteligs heeft EINTHOVEN een nieuw instrumentarium moeten scheppen om de snelle bewegingen der ionen te volgen, die voor de door hem bespiede electrische phaenomenen verantwoordelijk zijn. Gelukkig heeft het Utrechtsche laboratorium zich voor de studie der bioradioactiviteit in trouwe raadgevers en vele medewerkers mogen verheugen. Anders had het zeker geen dierlijke radioactiviteit naast de dierlijke electriciteit kunnen stellen. Daarom zou het heel ondankbaar zijn, wanneer ik in dit oogenblik, nu ik u een blik wil doen slaan in hetgeen ik geloof, dat de toekomst ons zal brengen, niet de mannen en de vrouwen zou gedenken, waaraan men de reeds verkregen kennis, meer dan men oppervlakkig denkt, verschuldigd is. Ik ga dus slechts voort, nadat ik mijn medewerkers en ook mijn critici, zonder hunne namen te noemen, heb bedankt.

De hoeveelheden radioactiviteit zijn, gelijk ik reeds zeide, hoewel niet ongrijpbaar, dan toch gering; op de punten, waar veel bijeen is, per gram weefsel zoodanig, dat per seconde een millioenste van een erg aan verscholen energie schoksgewijze vrijkomt. Maar de werking van deze spontaniteit is, hoewel onregelmatig, voortdurend. Vandaar het blijvend effect, dat zonder schade wordt verkregen. Getrouw aan het program van vandaag wil ik u echter niet het reeds gepubliceerde, en in de handboeken overgegane, schetsen, doch alleen de jongste inzichten ontvouwen, waartoe het onderzoek allengs heeft geleid. Dit is geen gevaarlijk werk, want de contrôles, die plaats hadden, zijn breed uitgemeten en bovendien geschieden in Brussel en in Innsbrück parallel loopende onderzoekingen, die de dingen van geheel andere gezichtspunten uit beschouwend, los van de microradioactiviteit der organen, tot aanvankelijke feitelijke uitkomsten hebben gevoerd, die grootendeels met de onze overeenstemmen.

De aanleiding tot de nieuwe koers der laatste 2 jaren zijn ervaringen, opgedaan bij vervanging der inwendige radioactiviteit door die van uitwendige bestaling met radium, mesothorium, polonium of wel door kathodestralen, niet door Röntgenstralen, want ten opzichte van deze bleven onze proefobjecten tot dusverre stom.

Het best is het, een geïsoleerd hart van een even te voren gedood

koudbloedig dier te nemen. Door kaliumonttrekking kan men het tot stilstand brengen, door nieuwe inwendige radioactiviteit weer tot ontwaken. Maar ook uitwendige bestraling met weeke stralen geeft herstel na een latentie, symmetrisch met den afwachttijd dien men genomen heeft voor men aan het roerlooze hart de bestraling aanzette. Heeft men een half uur gewacht alvorens met bestralen te beginnen, dan duurt het een half uur of iets langer, vóór het hernieuwde kloppen komt. Heeft men een uur genomen, zoo zal ook de latentie langer dan een uur blijken te zijn. Zulke verhoudingen kunnen naar den geest onzer dagen niet worden begrepen, tenzij men een chemische tusschenschakel aanneemt. Eigenlijk hadden wij dit reeds 10 jaar geleden uit het schoksgewijze der spontaniteiten en de summatie van uitkomsten moeten besluiten.

Wij gingen dus op den zoek naar die tusschenschakels. Om ons moed in te spreken, bedacht een bezoeker, die niet vreemd staat aan de eerste vondsten over de geheimzinnige werking der stralen, een naam. Hij noemde onze hypothetische stoffen „automatinen". „What is in a name"? De eigenschappen zeker niet en die moesten wij toch kennen, om verder te komen. Gelukkig konden wij na enkele maanden vaststellen, dat onze door bestraling ontstane stoffen dezelfde eigenschappen bezitten, die J. DEMOUR te Brussel en L. HABERLANDT te Innsbrück voor hun extractiestoffen hadden gevonden. Wij hadden echter iets vóór, boven de bevriende onderzoekers. Vooreerst, dat wij tegelijk met de stoffen haar genese konden nagaan, en vervolgens doordat wij, te harer betrekkelijke isoleering, beschikten over een techniek van adsorptie, waarvan reeds vroeger in het laboratorium in een analoog geval het nut was gebleken, en waarmee wij dus vertrouwd waren. Door die adsorptie konden wij onze automatine al spoedig wat zuiverder krijgen.

Welnu onze automatinen, of wil men liever bestralingsstoffen, zijn dialyseerbaar, passeeren door een ultrafilter; zij zijn thermostabiel, onoplosbaar in aether, oplosbaar in alcohol, adsorbeerbaar aan magnesium-silicaat. Overigens zijn zij voorloopig niet chemisch, wel biologisch gekenmerkt. Men kan met onze bestralingsstoffen, door ze in een kringloop van vloeistof van RINGER op te nemen een stilstaand hart aan het kloppen brengen. Zij dragen hun profetischen naam met recht. Er zijn natuurlijk 2 automatinen, één soort door betastraling en een ander door alphastraling gewekt. Men kan ze onderling onderscheiden, doch daarover wil ik het nu niet hebben. De hoeveelheid is alleen gering en de oplossingen, waarin men ze opneemt, mogen niet te zeer verdund worden. Daarom werden alle proeven met kleine kringloop van 30 à 40 c.M^3. gedaan, welke vloei-

stof uren achtereen, telkens opnieuw door de harten wordt gepompt. Al naar gelang deze vloeistof is, gedraagt zich het proefhart. Bevat de kringloop-vloeistof noch kalium, noch automatine, dan staat het orgaan stil. Stijgt het kalium- of automatinegehalte boven den drempel, zoo hervat het zijn kloppingen, na lang talmen wanneer alleen kalium is toegevoegd, binnen weinig minuten, indien slechts het automatinegehalte op peil is gebracht.

In de kortelings verloopen maanden heb ik met een vijftal medewerkers een paar honderd van deze proeven mogen nemen. Welke theorie zullen wij nu voor deze feiten pasklaar maken?

Het is duidelijk: bestraling laat uit een onbekende, maar eenvoudige moederstof automatine ontstaan. Dit automatine diffundeert in het geïsoleerde orgaan langzaam naar het nodale weefsel, oorsprongsplaats van het kloppen. Ook van den kringloop uit kan het er in doordringen. In het nodale weefsel wordt de „actieve" stof gegrepen, opgehoopt en zoodra er genoeg is, herneemt het hart zijn beweging. Eenmaal begonnen, zet het den arbeid gedurende een half of een heel etmaal voort.

Zooals ik u de proef nu beschreef, is het de kunstmatige bestraling die uit de moederstof automatine maakt. In het natuurlijke geval geschiedt hetzelfde, doch niet radium of polonium is dan het stralende, maar het normale kalium, dat in het weefsel in voorraad ligt. De moederstof bevindt zich in het geheele orgaan verspreid en het is mogelijk haar overal te extraheeren, gemengd met eenig automatine natuurlijk, dat het omringende kalium reeds liet ontstaan. Het grootste gedeelte van het extract is echter ongeactiveerd gebleven en zoo staat het machteloos, zelfs tegenover nodaal weefsel. Men maakt alle moederstof intusschen tot „actieve" stof, tot automatine, door ze in oplossing in dunne laag gedurende een nacht met radium te bestralen. Waar de moederstof zich dus ook moge bevinden, als voorraadstof in het weefsel opgehoopt, of als extract in oplossing, door bestraling kan zij tot werkzame stof worden gemaakt.

Het stelselmatig onderzoek bediende zich bij voorkeur van uit het lichaam genomen organen. Het kalium wordt steeds in het begin der proef zooveel mogelijk uitgewasschen, doch daar wij de vloeistof vrijelijk lieten wegstroomen, gaat ook automatine te loor. Toch was de uitslag niet slecht, want de plaatselijke diffusie in het bestraalde orgaan zelf bracht in een half uur genoeg geactiveerde moederstof naar de zoogenaamde knoopen, het uitgangspunt der automatie.

Toen wij later de vloeistof in kringloop brachten, kregen wij weliswaar meer automatine, maar tegelijk ook hinderlijke andere stoffen in de baan, zoodat de functie in kringloop ons minder fraai toescheen

dan die met vrijen afvloed. Maar toen wij het automatine isoleerden en op een nieuw door verarming tot rust gebracht hart aanwendden, werd het ontwaken schitterend, van langen duur, 20 uur en langer. De zuivere automatinen werken dus beter dan de automatinen, die naast producten van autolyse en naast schadelijke bestanddeelen, door heftige straling voortgebracht, moeten werken. Het ligt voor de hand zich af te vragen, hoe zullen deze dingen zijn binnen het lichaam, wanneer het orgaan niet geïsoleerd is? De natuur heeft ons het antwoord niet onthouden. Men behoeft slechts de skeletspieren van een koudbloedig dier tengevolge van doorstrooming met kaliumlooze RINGER-oplossing aan kalium en aan automatine te verarmen, ze te extraheeren, door adsorptie, het extract te zuiveren, om een groote hoeveelheid moederstof te verkrijgen, welke, na een nacht bestraald te zijn, elk door kalium- en automatine-onttrekking stilgezet hart kan doen ontwaken. Weliswaar hebben wij de overbrenging in het organisme van spier naar hart nog niet kunnen nagaan, maar er is haast niet aan te twijfelen of het geschiedt door de gewone circulatie. In het algemeen zou men kunnen zeggen, overal waar kalium voorhanden is en op een bepaalde eenvoudige moederstof kan inwerken, daar ontstaat automatine, dat, door een receptieve substantie vastgelegd, in de organen de bewegingen onderhoudt, welke op haar beurt nog nader worden geregeld door zenuwen en door hormonen van nabij of van verre aangevoerd. Tot zulke automatische organen behoort het hart, dat daarenboven nog automatine uit eigen voorraad betrekt.

De eene vraag beantwoord, zoo rijst natuurlijk een nieuwe.

Het spreekt van zelf, dat de wisselwerking tusschen de hormonen onderling niet mag worden verwaarloosd en daarbij ook aan het automatine wederkeerigheid toekomt. Zelfs de ionen, die de permeabiliteit beheerschen mag men niet uit het oog verliezen. Zij zullen nu eens bevorderlijk, dan weer belemmerd voor den overgang van het automatine zijn, dat zich, om te kunnen functioneeren, naar en van de circulatie moet begeven. Zoo ontstaat een stille wisselwerking van factoren in alle schuilplaatsen van het lichaam. Wie onder u, studenten, den tijdgeest getrouw, zich dus meer tot synthese dan tot analyse zou aangetrokken gevoelen, vindt ook van het zooeven ingenomen gezichtspunt een wijd veld voor zich uitgespreid. Doch om den samenhang te begrijpen, het spel der ionen en dat der sensibilatoren in betrekking tot de micro-radioactiviteit te doorzien, zal men vrij veel van alle drie moeten weten.

Want daar ligt juist de zaak: automatine, grenslaag-ionen, sensibilisatoren, samen bepalen zij wat in een automatisch orgaan zal geschieden. Het automatine, de ionen der grenslagen, de sensibilisa-

toren — laat dit de volgorde zijn, waarin het embryonaal leven ze ziet optreden — werken in onderling verband. Een overwaardige invloed aan één hunner toekennen is dus onrecht, er één uitschakelen, waartoe men dan natuurlijk die uitkiest waarmede men het minst vertrouwd is, evenzeer.

Ik zou u daarom als scheidende gladiator willen aanraden de analyse toch vooreerst nog maar niet te vergeten. De beslissende synthese kan eerst komen, wanneer alle bijzonderheden zijn gekend.

Ik wil hiermede het afscheidscollege eindigen; maar men vergeve mij tot slot nog een persoonlijk woord. Wanneer men 30 jaren een leerstoel heeft bekleed en men overdenkt, voor zich zelf natuurlijk, wat er in die haast een derde van een eeuw voorviel, dan rijzen vele gestalten in de herinnering op, waaraan men zich in hooge mate verplicht gevoelt. Vooreerst de curatoren, de tegenwoordige en de vroegere, hun secretaris en diens onvergetelijke voorganger; de leden van den senaat, wier voorlichting, wier critiek aan het professoraat eerst zijn volle kracht kan geven, — de leden van de faculteit, haar nestor EIJKMAN aan de spits, haar voorzitter en secretarissen met wie ik mocht beraadslagen en het onderwijs eendrachtig geven mocht, PEKELHARING en RINGER met wie ik dagelijks heb samengewerkt, — LAMÉRIS niet te vergeten, die mij staande hield. Dan de medewerkers, ouderen en jongeren, hooggeleerden en zeergeleerden, die ik zoo gelukkig was om mij heen te zien, — de promovendi, de leerlingen, wier vragen eigenlijk al mijn wetenschappelijk werk hebben bepaald. Eindelijk het personeel van het laboratorium zonder wie een professor physiologiae een van die wezens van WELLS zou zijn, alleen een hoofd met een grooten bril op, haast zonder handen en voeten. Aan allen hartelijk dank, ook aan u, geachte toehoorders, die mij zoo geduldig hebt aangehoord.

Ik heb gezegd.

DAS ERWACHEN EINES FORSCHHERZENS NACH KALIUMENTZIEHUNG DURCH POLONIUM-STRAHLUNG.[1])

VON

H. ZWAARDEMAKER.

Nach A. J. CLARK[2]) enthält die Herzsubstanz etwa 2 pro Mille Kalium, und zahlreiche in den letzten Jahren im physiologisch-chemischen Institut der hiesigen Universität für die Asche getrockneter Froschherzen ausgeführte Bestimmungen haben dasselbe ergeben [H. ZEEHUISEN[3])]. Auch wenn man bevor der Veraschung während einiger Stunden auszerordentlich kaliumreiche Ringerlösungen durch das noch pulsierende Organ leitet, reichert sich der Kaliumvorrat nicht nennenswert an. Andererseits jedoch, wenn man Ringerlösung ohne Kalium durchleitet, nimmt der Kaliumbestand im Herzen rasch ab, um so rascher als die chemikalische Reinheit der Salze vollkommener ist. Sog. reines Natriumchlorid pro Analyse genügt zu einem solchen Versuch nicht, man hat ein wirklich kaliumfreies Präparat zu nehmen. Ein solches wird gegen einen nicht zu hohen Preis unter der Mark chlorure de soude pur „Pur Poulenc" pro Analyse von der Firma Poulenc frères Paris geliefert. Ein Herz, mittels einer Kronecker oder Symes Kanüle mit einer solchen kaliumfreien Ringerlösung durchströmt, pulsiert durchschnittlich noch während einer halben Stunde kräftig, um in einem gewissen Augenblick plötzlich ohne wahrnehmbare Vorbereitung stillzustehen [kritischer Stillstand[4])]. Wird eine Anzahl solcher Herzen getrocknet, eingeäschert und auf Kalium untersucht, so stellt sich heraus, dasz der Kaliumbestand etwa auf 1,3 pro Mille hinabgesunken ist (G. M. STREEF).

Der kritische Stillstand im Augenblick, in welchem pro Gramm frische Herzsubstanz nicht mehr als 1,3 mg im Organ sich vorfindet, ist definitiv; frühere mehr zufällige Stillstände kommen übrigens als Uebergangserscheinung vor[5]). Während des *definitiven* Zustandes

---

[1]) Pflügers' Arch. Bd. 213. S. 757.

[2]) A. J. Clark, Journ. of pharmacol. a. exp. therapeut, **18**, 425. 1922.

[3]) H. Zeehuisen, 11. Nederl. Physiologendag, Dezember 1925.

[4]) H. Zwaardemaker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **173**, 37. 1918.

[5]) H. Zwaardemaker und W. Witanowski, Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, 30. I. 1926.

bringt eine Berührung oder Erschütterung keine latente Automatie mehr an den Tag, und ein spontanes Wiederaufleben der Pulsationen ist ausgeschlossen, vorausgesetzt, dasz die kaliumfreie Durchströmung reichlich und ununterbrochen fortgesetzt wird [1]).

Bereits vor einigen Jahren habe ich dargetan, dasz im reichlich kaliumfrei durchströmten Aal- oder Froschherz dennoch die Pulsation aufs neue anfangen kann, wenn das Organ einige Zeit allseitig und in der unmittelbaren Nähe von Polonium bestrahlt wird [2]). Am einfachsten geschieht dies, wenn man leichtes Kupferblech galvanoplastisch mit einer dünnen Poloniumschicht bekleidet und 3 solche 1 qcm grosze Oberflächen ganz in der Nähe am Herz aufstellt. Das Polonium wurde uns wiederholt von der Chininfabrik Buchler in Braunschweig geliefert.

3 solche kleine Poloniumflächen werden neben dem durch Kaliumentziehung stillgesetzten Herzen aufgestellt.

Weil der Strahlungswert des Poloniums bekanntlich von seiner Herstellung ab gerechnet in 140 Tagen bis zum Halbwert herabsinkt, hat man immer frisches Polonium zu verwenden. Die ersten Tage geben die schönsten Erfolge, die dann folgenden Wochen leidliche und die späteren Wochen gar keine Resultate.

Hiermit erklären sich die Erfahrungen, welche wir im Laufe der letzten Jahre mit Poloniumbestrahlungen gemacht haben.

November 1917 erhielt ich persönlich mit einem frischen Poloniumpräparat 2 eklatant positive Resultate der Bestrahlung, nicht solange ich einseitig strahlte, sondern nachdem ich den Streifen damals von 3 cm Länge und 1 cm Breite um das Herz herumgebogen hatte. 1 bis 2 Monate später bekam GRIJNS [3]) in einer sorgfältigen statischen Untersuchung 4 positive, 10 zweifelhafte und 19 negative Erfolge. Mit 2 späteren Präparaten erhielt VOORSTAD [4]) ein statistisch viel

---

[1]) Hochgradiger Tonus des Organs führt zur Verschlieszung der Lacunen und dadurch zur Verringerung der Flüssigkeitserneuerung in denselben. Die Kritik gebietet also Versuche, in welchen der Tonus hochgradig ist, auszuschalten. Sie sind als nicht oder unvollkommen durchströmte Herzen aufzufassen, H. Zwaardemaker in Abderhaldens biol. Arbeitsmethoden Abt. V, Teil 4, 2. Hälfte, S. 1715.

[2]) Ueber andere Bestrahlungen vergleiche man: H. Zwaardemaker, C. E. Benjamins und T. P. Feenstra, Mesothoriumbestrahlung. Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **2**., 1923. 1916; H. Zwaardemaker, Quart. journ. of exp. physiol. **14**, 344. 1924 (offnes Radium); H. Zwaardemaker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 122. 1917; H. Zwaardemaker u. Feenstra, Kon. Akad. v. Wetensch., 27. VI. 1925 (Kathodenstrahlen).

[3]) H. Zwaardemaker und G. Gryns. Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. **2**, 502.

[4]) J. N. Voorstad, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht (6) **5**, 152.

mehr befriedigendes Ergebnis, worüber er in seiner Inauguraldissertation berichtet hat und in Onderzoekingen Physiologisch Laboratorium Utrecht 6. Reihe Bd. 5 in der englischen Sprache referiert worden ist. Eine kurze Mitteilung habe ich anderweitig gemacht [1])

Im März dieses Jahres kam mir ein neues frisch bereitetes Poloniumpräparat zuhanden und benutzte ich die Gelegenheit, die alte Frage aufs neue zu prüfen. Die ersten 3 Versuche will ich hier abbilden. Folgendes war der Gang des Versuches: Ein Froschherz auf

Abb. 1. 8. III. 1926. Wartezeit 70 Min.; 1. weiszer Punkt = Anfang der Bestrahlung; Latenz 12 Min.; 2. weiszer Punkt = Entfernung des Poloniums; nachher noch eine kurze Gruppe (nicht abgebildet); Zeit 12 Min.

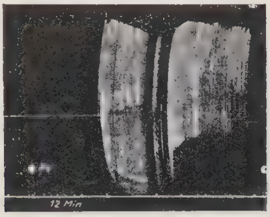


Abb. 2. 9. III. 1926. Wartezeit 30 Min.; 1. weiszer Punkt = Anfang der Bestrahlung; Latenz 45 Min.; 2. weiszer Punkt = Entfernung des Poloniums; nachher noch einige Gruppen (nicht abgebildet); Zeit 12 Min.

Kroneckerkanüle, also Ventrikel mit wenig Vorkammerresten, pulsierte erst auf einer Ringerlösung mit pro Liter 100 mg Kaliumchlorid. Nachdem das Organ während einer Viertelstunde vollkommen regelmäszig gearbeitet hatte, wurde es auf Ringerlösung ohne Kalium übergeführt und der kritische Stillstand abgewartet. Wenn der Stillstand eingetreten war, wurde eine Pause [2]) genommen, bevor wir die 3 kleinen Poloniumflächen in der bereits angegebenen Weise um das Herz herum aufstellten. Nach einer von diesem Augenblick abgerechneten latenten Periode erwachte dann das Herz spontan an einem umvorhergesehenen Augenblick.

Die latente Periode, welche verläuft vom Augenblick des Anfangs der Bestrahlung bis zum Erwachen, ist sehr verschieden. Wahrscheinlich hängt sie von der Wartezeit und vom Alter des Präparats ab; kurz mit frischen, lang mit veralteten Präparaten. Das Erwachen ist immer plötzlich und erscheint ohne Vorzeichen, vollkommen unerwartet. Die Frequenz der Pulsationen ist ungefähr die gleiche als

[1]) H. Zwaardemaker, Strahlentherapie **20**, 215. 1925.
[2]) Diese Pause darf variieren von $^1/_4$—2 Stunden.

vor dem kritischen Stillstand und die Hubhöhe nur wenig geringer als vorher.

Während der Wartezeit, vor dem Beisetzen des Poloniums und während der latenten Perioden, entwickelt sich ziemlich regelmäszig ein leichter Tonus. Dieser dauert anfänglich nach dem Erwachen fort, läszt jedoch oft allmählich nach, um manchmal später zurück zu kehren.

Die Pulsation, die unter dem Einflusse der Bestrahlung eines frischen Poloniumpräparats entsteht, hält ungleich lange Zeit an:

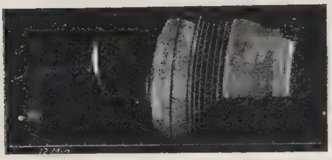


Abb. 3. 10. III. 1926. Wartezeit 45 Min.; 1. weiszer Punkt = Anfang der Bestrahlung; Latenz 36 Min.; 2. weiszer Punkt = Entfernung des Poloniums; nachher noch einige Gruppen (nicht abgebildet); Zeit 12 Min.

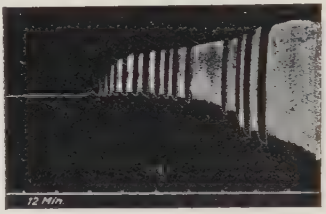


Abb. 4. 11. III. 1926. Der 4. Versuch zieht sich bereits sehr in die Länge, deshalb abgekürzt zur Abbildung gebracht. Wartezeit 2 Stunden; Latenz 3 Stunden; nach Entfernung des Poloniums (später in der Abbildung, nicht abgebildet) keine Nachwirkung; Zeit 12 Min.

wechselnd zwischen Minuten und einigen Stunden. Schlieszlich kommt sie zu Ende. Wir haben dann die Gewohnheit, das Polonium wegzunehmen. Manchmal sehen wir einige Zeit nachher Pulsationen auftreten, die wir als eine Nachwirkung betrachten. Die einfachste Vorstellung ist dann die, dasz man eine Ueberbestrahlung annimmt, die durch ein zu viel toxisch einwirkt und bald allmählich abklingt.

Ein tieferes Eindringen in das Problem ergibt jedoch auch noch andere Ausblicke. Wenn das Poloniumpräparat in den ersten Wochen nach seiner Herstellung allmählich an Strahlungsintensität einbüszt und infolgedessen die Latenzzeiten allmählich länger werden, findet auch in der Art des Erwachens und in der Reihenfolge der von der Strahlung ausgelösten Pulsationen eine Aenderung statt. Das Erwachen geschieht manchmal nicht mehr vollkommen plötzlich. Der definitiven Automatie gehen einige spontane Pulsationen oder kurze Gruppen von Pulsationen voraus. Andererseits wird die Dauer der vom Polonium angefachten Automatie bedeutend verlängert. Es möge ein Beispiel folgen.

Theoretisch würde zu erwarten sein, dasz mit dem Altern des Präparats die Möglichkeit geschaffen wird, ein fortwährendes Pulsieren des Herzens hervorzurufen, welche Dauerpulsation dann von einigen vorangehenden isolierten Pulsationen oder gelegentlich von einigen Gruppen eingeleitet werden soll. Wir werden weiter unten sehen, dasz diese Erwartung, sei es auch andeutungsweise, erfüllt worden ist. Vorher wollen wir jedoch eine kleine Tabelle einschalten, die über das Anwachsen der Latenzzeiten Auskunft gibt.

Unterstehende Tabelle verzeichnet die Latenzzeiten für eine Serie von 18 Versuchen, die mit einem Anfang März 1926 erhaltenen Präparat angestellt wurden. Gleichzeitig ist die Wartezeit angegeben, die nach dem Stillstehen durch Kaliumentziehung verging, bevor die 3 Poloniumflächen in der unmittelbaren Nähe aufgestellt wurden. Am 9. IV. wurde das dann 1 Monat alte Präparat durch Spritzen der abfallenden Salztropfen beschmutzt. Von da an fand eine bedeutende Einschränkung der Intensität der Strahlung statt. Die Folgen blieben nicht aus und zeigten sich u. a. in einer ungemein langen latenten Periode. Wenn jedoch endlich die Pulsationen sich auftun, sind dieselben von einer so schönen Regelmäszigkeit, dasz man von einer fast normalen Automatic zu reden berechtigt wäre. Blosz die Frequenz ist anfangs noch gering.

Tabelle [1]). März/April 1926.

	Wartezeit	Latenz
8. III.	1 Stunde	12 Minuten
10. III.	1/2 „	48 „
11. III.	1 1/2 „	36 „
11. III.	1/2 „	1/3 Stunde
12. III.	zweifelhaft	—
16. III.	1 Stunde	1/2 „
17. III.	1/2 „	2 Stunden
17. III.	1/2 „	3 1/2 „
19. III.	3/4 „	1 1/4 „
23. III.	1/3 „	1 1/3 „
9. IV.	1/4 „	1/2 „
16. IV.	3/4 „	8 „
20. IV.	1/2 „	2 1/4 „
21. IV.	1/4 „	1/2 „
23. IV.	1/4 „	2 „
26. IV.	1/4 „	2 „
27. IV.	1/4 „	6 „
28. IV.	1/4 „	6 „

[1]) In den Zwischentagen wurden manche Versuche mit dem Präparat angestellt, die den Zweck hatten, erst ein Erwachen des Herzens durch Poloniumstrahlen zustande zu bringen und darauf Kathodenstrahlen einwirken

In den 7 letzten Versuchen der Tabelle (nach der Beschmutzung des Präparats durch das Spritzen der Tropfen unserer Ringerlösung ohne Kalium, welche fortwährend in rascher Strömung durch das Herz ging) ergab das Wiedererwachen ein ganz anderes Bild. Statt urplötzlich in voller Kraft und rascher Frequenz zu erscheinen, tauchen hier die Pulsationen erst allmählich, in langsamer Aufeinanderfolgung auf, bis schlieszlich eine reichliche Automatie eintritt und die Pulsationen die Frequenz der Periode vor der Bestrahlung, wenn das Organ noch von normaler Ringer durchströmt ist, zurückgewinnen.

Wir bilden hier einen solchen Fall ab. Die nach anhaltender Bestrahlung eintretende völlig normale Pulsierung des schön durchströmten Herzens hielt hier 3¼ Stunden an, während 2 dieser Stunden sogar ohne eine einzelne Unterbrechung mit voller Regelmäszigkeit. Man konnte glauben, dasz das Herz von Kalium-Ringerlösung durchströmt war.

Dennoch ist in der Durchströmungsflüssigkeit das Kalium völlig abwesend, und auch aus dem Depot der Zellen ist das Element immer mehr weggenommen, denn die Lacunen werden der Ergiebigkeit der Zusammenziehungen wegen in den Systolen förmlich leer gepreszt und in den Diastolen reichlich aufs neue gefüllt. Das Kalium wird mit andern Worten immer mehr ausgespült, auch aus der Tiefe des Gewebes, und im Augenblick der scharf ausgeprägten Poloniumautomatie wird im Herzgewebe sicher weniger als die Hälfte der ursprünglichen Kaliummenge zurückgeblieben sein. Die Strahlung dieses Kaliums ist daher gering, sicher weniger als die Strahlung der 1,3 mg im Augenblick des kritischen Stillstands und an sich unmächtig, das schöne Resultat zu geben; es musz also die Alphastrahlung des Poloniums sein, die den Ursprungsreiz herbeischafft.

Weshalb hier die regelmäszige Pulsierung nach 3½ Stunden zu Ende ging, ist schwer zu sagen. Eine Ueberbestrahlung ist nicht wahrscheinlich, denn hier war das Präparat zu schwach geworden, aber es bleibt möglich, dasz sich auf die Dauer eine zu grosze Zahl von Ionen (Träger) im Protoplasma gebildet haben, dasz von jenen nicht mehr eine anregende, sondern nur eine schädliche Wirkung ausgehen kann [1]). Dann wäre Ueberionisierung der Grund. Noch eine dritte

---

zu lassen. Auch diese Versuche fielen durchweg positiv aus. Über diese wird später berichtet werden. Die Erscheinung ist die Folge des physiologischen Antagonismus zwischen den Einwirkungen der positiv geladenen Alphastrahlen und der negativ geladenen Betastrahlen.

[1]) Die Zahl der Moleküle, welche in einer Lösung unter dem Einflusz einer Radiumstrahlung sich zersetzt, ist von der gleichen Gröszenordnung wie die der Ionenpaare, welche der absorbierte Anteil der Strahlung bei

Möglichkeit hätte man zu erwägen. Weil die Durchströmung mit Ringerlösung ohne Kalium ununterbrochen stattfindet, verläszt fortwährend mehr und mehr von diesem Element, das zu den Bausteinen

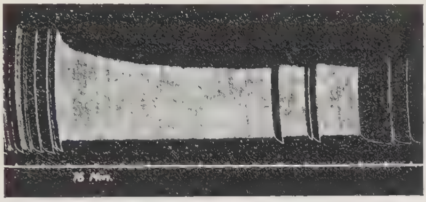


Abb. 5. Wartezeit 10 Min.; Latenz $3^1/_2$ Stunden; von da an vielen Stunden Gruppen von Systolen, von welchen 3 abgebildet; Zeit 16 Min.

des Muskelgewebes gehört, das Organ, und man kann sich vorstellen, dasz schlieszlich die Struktur der Zellen darunter leidet.

Wenn das Poloniumpräparat im Laufe der Wochen noch mehr abschwächt, kommt eine Zeit, dasz auch nach längerer Latenz kein Erwachen mehr erfolgt. Vielleicht dasz noch einige spontane Pulsationen sich zeigen mögen, auch diese werden seltener, und weil ein wenig durchströmtes Herz immer mehr der Austrocknung ausgesetzt ist als ein stark durchströmtes, so kann man sich nicht darüber wundern, dasz solche isolierte Schläge immer unvolkommener werden. Untersucht man in dieser Periode die Strahlungsintensität der 3 verwendeten kleinen Poloniumflächen, so ergibt sich auf einem Zinksulfidschirmchen (Methode REGENER) noch reichliche Szintillation. Offenbar ist die Anzahl der Alphateilchen, die durch das Perikardium in die Tiefe des Gewebes eindringen, zu gering geworden, um die richtige Anzahl Ionen (Träger) zu geben, die bis zum nodalen Gewebe, wo der Ursprungsreiz anzugreifen hat, durchdringen.

Gerade die oft lange Dauer der latenten Periode nötigt zur Hypothese der Bildung, unter dem Einflusz der Strahlung, einer unbekannten Substanz, die für die Automatie als Ursprungsreiz wirkt. Die Strahlung, das ist wohl sicher, bringt innerhalb der Herzsubstanz eine Ionisierung zustande, deren Ionen (Träger) sich nur zum Teil wieder vereinigen, während andere in der Umgebung diffundieren und den empfindlichen Receptoren einen Reiz abgeben, welche sie erwachen macht, wenn der ursprüngliche Ursprungsreiz der natürlichen Kaliumstrahlung unter dem kritischen Schwellenwert (in einem Froschherz

---

gleicher Absorption in einem gasförmigen Medium hatte erzeugen können. A. Kailan, Liebigs Ann. d. Chem. **433**, 272. 1923.

zusammentreffend mit einem Kaliumvorrat von 1,3 pro Mille) herabgesunken ist.

Das Studium der Szintillation unserer Poloniumstreifen ergab, dasz pro Sekunde aus einem frisch hergestellten Präparat eine gewaltige Menge Alphateilchen auf das Herz geworfen wird. Viele dringen durch ein Gewebe (Mesenterium) von der Dicke des Perikardiums und mehr hin, wovon GRIJNS und ich uns überzeugten. Von der Dicke einer solchen Schicht wird es abhängen, ob die Menge der in das Muskelgewebe durchdringenden Teilchen genügend grosz ist. Die groszen Herzen mit dickem Perikardium sind dabei im Nachteil. Von diesen durchdringenden Teilchen wird die Menge der Ionen (Träger) und also die Intensität des hypothetischen, artifiziellen Ursprungsreizes abhängig sein.

Bei zunehmendem Alter des Poloniums nimmt die Stärke der Strahlung, d. h. die Anzahl Alphateilchen pro Sekunde und pro Quadratzentimeter rasch ab, und die Wirkung auf dem Herzen wird daher allmählich geringer. Aber verhängnisvoller für das Gelingen der Versuche als dieses Alter ist die Beschmutzung des Präparats. Es kommt hierzu sehr leicht, weil die abfallenden Tropfen oft spritzen. Wenn hierauf nicht sehr genau geachtet wird, sind die Poloniumflächen bald mit Salzflecken bedeckt, die viele Alphateilchen von Herzen zurückhalten werden, denn die Poloniumstrahlung ist sehr weichen Charakters mit einer Reichweite von 3,8 cm in der Luft. Wir haben früher wohl Saponierung der reinen Poloniumflächen versucht, dabei jedoch erfahren, dasz wir ein Teil der Strahlungsstärke einbüszten.

Zusammenfassung.

1. Das van Ringerlösung ohne Kalium durchströmte Froschherz kommt zum kritischen Stillstand, wenn der Kaliumbestand von 2,0 auf 1,3 pro Mille herabgesunken ist.
2. Dieser Stillstand ist bleibend, wenn die kaliumfreie Durchströmung ununterbrochen fortgesetzt wird.
3. Aus dem Stillstand erwacht das Herz durch allseitige Bestrahlung aus Polonium, wenn das Polonium frisch bereitet und nicht mit absorbierenden Schichten bedeckt ist.
4. Die der Bestrahlung vorangehende Wartezeit darf nicht gröszer sein als 2½ Stunden.
5. Dem Erwachen geht eine latente Periode voran.

6. Die Latenzzeit wächst mit dem Altern des Präparats.

7. Die durch Bestrahlung erweckte Pulsation hat einen normalen Charakter und eine Dauer von mehreren Minuten bis Stunden.

8. In einer Versuchsreihe von 18 Experimenten, mit einem frisch hergestellten Poloniumpräparat angefangen und während 7 Wochen fortgesetzt, blieb nur in einem Fall das Erwachen aus.

UEBER DAS ERWACHEN DES DURCH KALIUMENTZIEHUNG ZUR RUHE GEKOMMENEN HERZENS DURCH DIE BETASTRAHLUNG DES RADIUMS.[1])

VON

H. ZWAARDEMAKER.

1916 habe ich mit C. E. BENJAMINS und T. P. FEENSTRA [2]) berichtet über eine Reihe von 34 Froschherzen, die, nachdem dieselben auf einer Kroneckerkanüle in etwa einer halben Stunde unter permanenter Durchströmung mit kaliumfreier Ringerlösung zur Ruhe gekommen waren, ohne Ausnahme durch weiche Mesothorium- oder Radiumstrahlen aufs neue zu pulsieren anfingen.

Kurz nachher benützten wir[3]) die gleiche Bestrahlung, um Gleichgewichte herzustellen zwischen Uran innerlich und gleichzeitiger Bestrahlung äuszerlich.

Später veröffentliche ich [4]) gelegentlich noch einige Beispiele von Wiederbelebungen des isolierten Aal- oder Froschherzens durch Radiumbestrahlung, während *Benjamins* [5]), ähnliches tat für die durch Kaliumentziehung stillgesetzten spontanen Oesophagusbewegungen.

Seitdem hat keine systematische Untersuchung über die Wirkung der weichen Betastrahlen des Radiums mehr stattgefunden, teils aus äuszeren Gründen (Schwierigkeit des Herbeischaffens geeigneter Radiumpräparate, die in sehr dünnem Glas gefaszt sein müssen und infolgedessen sehr zerbrechlich sind), teils aus methodologischen Rücksichten (zusammenhängend mit der Ueberlegenheit der inneren Strahlungen für die energetische Deutung der Erscheinungen).

Nachdem die einfachen Durchströmungsversuche zu einem gewissen Abschlusz gebracht waren, weil durch die H. Zeehuisenschen [6]) und G. M. Streeffschen [7]) Aschebestimmungen die Radioäquivalenz aller Vertretungs-

---

1) Pflügers' Arch. Bd. 215. S. 460

2) Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. II, 1923; 1916 (10. XI. 1916).

3) K. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 31. III. 1917. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **169**, 1922.

4) Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. **4**, 177. 1920; Quart journ. of exp. physiol. **14**. 344. 1924; Strahlentherapie **20**, 221. 1925.

5) C. E. Benjamins, Nederlandsch tijdsch. v. geneesk. **11**, 776. 1921.

6) H. Zeehuisen, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk. **1**, 2123. 1926.

7) G. M. Streef, Inaug.-Diss. Utrecht, S. 13—46.

dosen erwiesen worden ist, habe ich in den letzten Monaten die Bestrahlungsversuche wieder aufgenommen. Inzwischen waren bereits die Poloniumstrahlen in ihrer physiologischen Wirkung von *Gryns*[1]), *Voorstad*[2]) und mir selbst[3]) geprüft worden, wobei sich ergeben hatte: 1., dasz bloesz in den ersten 10 Wochen seiner Existenz ein Poloniumniederschlag imstande ist, die durch Kaliumentziehung verloren gegangene Funktion wieder herzustellen; 2., dasz die Latenz der Erscheinung sich um so mehr in die Länge zieht, je weniger intensiv die Strahlung ist. Auch waren wir in 1925, wenn die Wirkung der Kathodenstrahlung Gegenstand einer Untersuchung war, auf rätselhafte nächtliche Nachwirkungen längere Zeit nach Aufhören der Kathodenstrahlung[4]), gestoszen, die dringend Aufklärung bedürfen. Die neben den Kathodenstrahlen gleichzeitig entstehenden Röntgenstrahlen haben bereits seit langem meine Aufmerksamkeit gefesselt, fordern jedoch, um sie mit genügend weichem Charakter zur Verfügung zu haben, besondere Messungen, die technisch noch unvollkommen ausführbar sind. Ob es hiermit zusammenhängt, dasz wir bis jetzt noch nicht über das Stadium der negativen Erfolge hinausgekommen sind, oder dasz den Röntgenstrahlen wie dem sichtbaren und ultravioletten Licht keine belebende Wirkung zukommt, bleibe daher vorläufig noch unentschieden.

Hier möchte ich aufs neue über Radiumbestrahlung berichten.

Die Herzen entnahmen wir Aalen, Fröschen, Kröten. Dabei wurden die sehr groszen Exemplare gemieden. Die Aalherzen kamen auf einer Symeskanüle, die Frösch- und Krötenherzen auf einer Kroneckerkanüle zur Verwendung.

Bevor wir zur Kaliumentziehung schritten, überzeugten wir uns absichtlich davon, dasz sich das Organ in lebensfrischem Zustande befand, indem wir es während einer Viertelstunde mit einer Ringerlösung (100 mg Kaliumchlorid pro Liter) pulsieren liessen. Wir verlangten wirklich kontinuierliches und völlig regelmäsziges Pulsieren und haben eventuelle, gruppenbildende Herzen beiseite gestellt.

Die Kaliumentziehung geschah mittels permanenter Durchströmung mit Ringerlösung ohne Kalium. Hierbei wurde sehr strenge auf eine vollkommene Abwesenheit von Kalium im Natriumchlorid geachtet. Auszer dem früher angegebenen Poulencschen Präparat wurde jetzt auch ein gleichfalls vorzügliches kaliumfreies Natriumchlorid von Kahlbaum vielfach benützt.

Vereinzelt passiert es, dasz ein Herz sogar in 12 Stunden oder mehr nicht zur Ruhe kommt. Unter 82 Kontrollversuchen waren ein Dutzend dieser Art. Selbstverständlich muszten solche Herzen beiseite gestellt werden und daher konnten auch für die statistische Bewertung blosz

---

[1]) H. Zwaardemaker und G. Gryns, Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. T. 2, *S.* 500.

[2]) J. N. Voorstad, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht **5** (6), S. 152.

[3]) H. Zwaardemaker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **213**, 757. 1926.

[4]) Über das Erwachen des Herzens nach Kaliumentziehung durch Kathodenstrahlen wird später berichtet werden. Eine vorläufige Mitteilung wurde am 27. VI. 1925 der K. Akad. v. Wetenschappen. Amsterdam, eingereicht.

die 70 anderen Herzen in Rechnung gestellt werden, weil erst das stillstehende Herz Ausgangspunkt für die Versuche ist. Zwischen dem Anfang der kaliumfreien Durchströmung und dem Zeitpunkt des definitiven Stillstandes verging entweder im Mittel ½ Stunde, wenn der kaliumfreien Durchströmung eine solche mit 100 mg Kaliumchlorid-Ringer vorangegangen war oder im Mittel 2½ Stunden, wenn das frisch isolierte Herz unmittelbar auf kaliumfreie Ringerlösung gesetzt war. Ich erkläre mir diesen Unterschied dadurch, dasz bei der Vorbereitung des Organs mit kaliumarmer, jedoch noch zur Funktion ausreichender Ringerlösung, bevor zur konsequenten Kaliumentziehung übergegangen wird, die Permeabilität der Zellen besser erhalten bleibt und infolgedessen das Auswaschen und Wegdiffundieren des Kaliums rascher vor sich geht[1]).

Erst wenn die kritische Grenze (1,3 pro Mille) erreicht ist, tritt wirklicher Stillstand ein. Unter den oben genannten 70 Kontrollherzen, die zum Stillstand gelangten, geschah dies 26 mal kritisch, 5 mal lytisch (allmähliches Abklingen der Kontraktionen), 39 mal, nachdem Gruppenbildung vorangegangen war.

In allen diesen Fällen, also bei allen wirklichen Kontrollherzen, war der Stillstand *definitiv,* ungeachtet, ob eine vorbereitende Durchströmung mit 100 mg KCl-Ringer vorausgegangen war oder ob das frisch isolierte Herz unmittelbar auf kaliumfreie Ringer gestellt war. In keinem dieser Fälle fand eine spätere Unterbrechung des Stillstandes statt.

Man kann während der Kaliumentziehung auszer durch Bestrahlung ein Erwachen absichtlich hervorrufen:

1. durch Beifügung von Kaliumchlorid zur kaliumfreien Ringerlösung;

2. durch Zufügung eines anderen radioaktiven Elements in geeigneter Dosis[2]) und in löslicher Form [wenn notwendig kolloidal[3])];

3. durch Unterbrechung der kaliumfreien Duchströmung durch Verschlieszung der Hähne. Im letzteren Falle sind die Pulse von ungemein langsamen Tempo, allmählich abklingend und nur kurze Zeit fortbestehend.

Für die Bestrahlungsversuche dieser Periode verfügten wir über:

1. 3,3 mg Radiumelement in einem kleinen Glaskügelchen;

2. 1,6 mg Radiumelement pro Quadratzentimeter in Email, welches Präparat zur Abhaltung der begleitenden Alphastrahlen mit einer Um-

---

[1]) Man vergleiche über ein analoges Verhalten: W. R. Witanowski, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **212**, 726. 1926.

[2]) H. Zwaardemaker, K. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, Sept. 30. 1916.

[3]) H. Zwaardemaker, Ergebn. d. Physiol. **19**, 326. 1921.

hüllung aus dünnem Kautschuck umkleidet wurde.

Die Versuche, 50 an der Zahl, zerfallen in zwei Reihen:

1. Eine Reihe von 15 Versuchen, in welchen das 3,3 mg-Radiumpräparat unmittelbar neben dem Herzen aufgestellt wurde (Entfernung in Diastole höchstens 2 mm.

2. Eine Reihe von 35 Versuchen, in welchen die Entfernung, aus welcher bestrahlt wurde, in der Diastole bis zu 7 mm betrug.

In der ersten Reihe war die Abwartezeit zwischen dem kritischen, definitiven Stillstand und dem Anfang der Bestrahlung kurz, im Mittel 7 Min. Die Wiederbelebung trat dann ebenfalls verhältnismäszig rasch ein, im Mittel in 9½ Min., von Anfang der Bestrahlung ab gerechnet, so dasz im Moment des Erwachens das Herz während 9½ Min. der Bestahlung ausgesetzt war. Hieraus können wir die Strahlendosis in Milligramm-Stunde berechnen. Sie beträgt ungefähr 1 mg-Stunde.

In der zweiten Versuchsreihe wurde entweder das 3,3 mg-Radiumpräparat in 7 mm Entfernung oder das 1,6 mg-Radiumemail in nächster Nähe aufgestellt. Die beiden Präparate wurden auch wohl kombiniert. Um über eine gröszere Statistik verfügen zu können, nehmen wir alle diese Fälle zusammen, was um so eher erlaubt ist, weil die drei Strahlungsmethoden unmittelbare Wirkungen derselben Ordnung ergaben.

Wir wollen die Resultate tabellarisch vorführen und von jeder Untergruppen eine abbilden.

Tabelle 1. Aalherzen.

	Wartezeit in Min.	Latenz
30. VII. 1926	20	45 Min.
3. VIII. 1926	36	30 „
4. VIII. 1926	54	völlig negativ.
4. VIII. 1926	30	kleine Gruppen
6. VIII. 1926	30	276 Min.
7. VIII. 1226	50	einige Pulse.
8. VIII. 1926	65	42 Min.
9. VIII. 1926	72	78 „
10. VIII. 1926	70	15 „
11. VIII. 1926	96	einige Pulse

Also unter 10 Fällen: 1 völlig negativ; 3 unbedeutendes Aufleben; 6 wirkliches Erwachen. Mittlere Latenz der 6 voll positiven Fälle 1¹/₃ Stunde. — Mittlere Dauer der Automatie in den 6 voll positiven Fällen 3½ Stunden. — Nachwirkung in 3 Fällen. (S. Abb. 1.)

Nachdem das Herz durch Bestrahlung aus dem durch Kaliumentziehung hervorgerufenen Ruhezustand erwacht ist und einige Stunden pulsiert hat, kommt es auf einmal oder unter Gruppenbildung zu einem

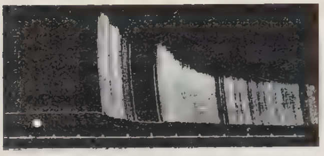


Abb. 1. 3. VIII. 1926. Das Radium (1,6 mg in Email, verteilt über 1 qcm) unmittelbar neben dem Herzen aufgestellt. Zwischen kritischem Stillstand und Anfang der Bestrahlung verlief eine Wartezeit von 36 Minuten. Die Pulsationen halten, nachdem sie regelmaszig geworden waren, etwa $8^1/_2$ Stunden an. Zeitlinie: 1 Skalenteil = 1 cm = 12 Min.

neuen Stillstand. Diesem Ereignis sind wir auch 1916 regelmäszig begegnet und haben es einer Ueberbestrahlung zugeschrieben. Ob dies zu Recht geschah, wollen wir nicht diskutieren. Auffallend ist es allerdings, dasz die Zeit, während welcher die Systolen regelmäszig aufeinanderfolgten, in den provisorischen Versuchen mit Bestrahlungen aus ganz geringer Entfernung im Mittel bedeutend kürzer gewesen ist als in den späteren systematischen Versuchen, wo wir das das Radium enthaltende Glaskügelchen seiner Zerbrechlichkeit wegen durch einen durchlöcherten Kupferkäfig schützten und daher das 3,3 mg-Präparat in 7 mm Entfernung aufgestellt hatten. Das Radium-Emailpräparat, das ganz nahe aufgestellt blieb, hatte im Vergleich zum Glaskügelchen eine geringere Intensität (1,6 mg). Es hat also allen Anschein, dasz bei etwas abgeschwächter Bestrahlung sowohl die Latenzzeit als das Andauern der neuerweckten Automatie sich verlängert. Nicht nur für die Aalherzen, machten wir diese Erfahrung, sondern auch für die Kröten- und Froschherzen. Unter dem Einflusz dieser Vorstellung, wobei die Möglichkeit einer Ueberbestrahlung als wahrscheinlich angenommen wurde, haben wir es uns zur Gewohnheit gemacht, das Radium zu entfernen, wenn der zweite Stillstand sich angekündigt hatte. Diese Regel wurde auch in den anderen Versuchsreihen befolgt.

Tabelle 2. Krötenherzen.

	Wartezeit in Min.	Latenz in Min.
12. VIII. 1926	30	36
14. VIII. 1926	36	96
16. VIII. 1926	72	12
19. VIII. 1926	40	39
21. VIII. 1926	24	60
2. IX. 1926	108	42
3. IX. 1926	90	30

Also 7 Fälle: *Alle positiv*. Mittlere Latenz $^3/_4$ Stunde. Mittlere

Dauer primär 3¼ Stunde. 4 mit reichlicher Nachwirkung im Mittel von 9 Stunden Dauer. (S. Abb. 2.)

Alle Krötenherzen nahmen durch Bestrahlung die Bewegungen wieder auf. Es geschah urplötzlich, zu einem vollkommen unerwarteten Zeitpunkt und, einmal angefangen, setzte sich die Automatie stundenlang fort. Nachdem endlich aus Ueberbestrahlung (?) der zweite Stillstand eingetreten war, passierte es in 4 von den 7 Fällen, dasz eine nächtliche Nachwirkung auftrat, lange nachdem das Radium entfernt worden war.

Abb. 2. 21. VIII. 1926. Das Radium (1,6 mg in Email, verteilt über 1 qcm unmittelbar neben dem Herzen aufgestellt). Zwischen dem kritischen Stillstand bis zum Anfang der Bestrahlung verlief eine Wartezeit von 24 Minuten. Die Pulsationen hielten, nachdem sie erst regelmäszig geworden waren, etwa 7 Stunden an. Zeitlinie: 1 Skalenteil = 1 cm. = 12 Min.

Tabelle 3. Froschherzen.

	Wartezeit	Latenz
9. VI. 1926	10 Min.	12 Min.
21. VI. 1926	30 „	264 „
24. VI. 1926	30 „	48 „
28. VI. 1926	80 „	72 „
30. VI. 1926	110 „	1 Systole
1. VII. 1926	100 „	108 Min.
2. VII. 1926	18 „	126 „
3. VII. 1926	10 „	240 „
5. VII. 1226	30 „	240 „
5. VII. 1926	10 „	162 „
6. VII. 1926	15 „	246 „
7. VII. 1226	32 „	138 „
11. VIII. 1926	60 „	108 „
20. VIII. 1926	40 „	65 „
21. VIII. 1126	75 „	72 „
22. VIII. 1926	50 „	192 „
23. VIII. 1926	60 „	42 „
25. VIII. 1926	23 „	240 „

Also 18 Fälle, davon *17 positiv*. Mittlere Latenz 2¼ Stunden. — Mittlere Dauer der Automatie 2 Stunden. — Nicht besonders ausgesprochene Nachwirkung in 9 Fällen. (S. Abb. 3).

Wenn sich unter dem Einflusz der Bestrahlung eine neue Automatie eingestellt hatte, wurde das strahlende Präparat, solange die Pulsationen anhielten, an Ort und Stelle gelassen. Wenn das 1,6 mg-

Präparat in Email, unmittelbar neben das Herz aufgestellt, das Erwachen verursacht hatte, war es möglich, die Strahlendosis zu berechnen, die während des Pulsierens dem Organ zugeführt wurde. Diese betrug pro Stunde 1,6 mg-Stunde. Bei langer Dauer scheint sich allmählich eine Uebersättigung des Herzens mit den Folgen der Strahlung (Ionenbildung?) auszubilden, die nach einiger Zeit einen zweiten Stillstand hervorruft. Manchmal folgt dann nach Entfernung des Radiums ein erneutes Erwachen. (S. Abb. 4).

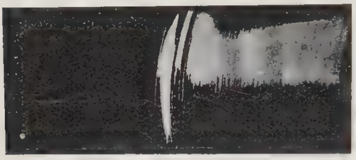


Abb. 3. 2. VII. 1926. Das Radium (3,3 mg in einem Glaskügelchen) war in 7 mm Entfernung aufgestellt. — Es war eine Wartezeit von 18 Minuten vorangegangen. Die Pulse erwachten nach einer Latenz von 2 Stunden. Einmal regelmäszig geworden, dauerte die Automatie ungefähr 2 Stunden an, merkwürdigerweise in diesem Falle unter deutlichem Tonusanstieg (oder Interzeption [1]). Zeitlinie: 1 Skalenteil = cm = 12 Min.

Abb. 4. 28. VI. 1296. Das Radium (3,3 mg im Glaskügelchen) war in 7 mm Entfernung aufgestellt. Es war eine Wartezeit von 70 Minuten vorangegangen. Die Pulse erwachten das erste Mal nach einer Latenz von etwas mehr als 1 Stunde und hielten genau 1 Stunde an. Dan kam ein kritischer Stilstand und nun wurde, geleitet durch die Ueberbestrählungshypothese, das Radium entfernt. Nach einer Latenz von etwa $^3/_4$ Stunde folgte ein zweites Erwachen. Zeitlinie: 1 Skalenteil = 1 cm = 12 Min.

Derartige Nachwirkungen traten in der Hälfte unserer Froschfälle auf.

Wir wollen jetzt einen Ueberblick über alle Fälle geben:

Sammeltabelle.

A. Provisorische Fälle (intensive Bestrahlung):		
15 Froschherzen	0 negativ	15 positiv
B. Systematische Fälle (relativ schwache Bestrahlung):		
10 Aalherzen	4 negativ	6 positiv
7 Krötenherzen	0 „	7 „
18 Froschherzen	1 „	17 „
Im ganzen: 50 Fälle:	5 negativ	45 positiv

Wie der Leser ersieht, führte die Bestrahlung in 90 % der Fälle ein

[1]) J. B. Zwaardemaker, Inaug.-Diss. Utrecht 1922, S. 20.

Erwachen der Funktion herbei in Organen, die, wie die Kontrollversuche lehren, ohne Bestrahlung zu einem definitiven Ruhestand verurteilt gewesen wären.

Schluszsätze.

1. Unter ausgiebiger anhaltender Durchströmung mit kaliumfreier Ringerlösung kamen 100 % aller Kontrollherzen zu einem definitiven Stillstand.

2. Wenn unter Beibehaltung der ausgiebigen anhaltenden Durchströmung mit kaliumfreier Ringerlösung einige Zeit nach dem Stillstand mit Bestrahlung angefangen wird, erwacht in 90 % aller Fälle das in Ruhe verharrende Herz nach einer Latenz von etwa 1 Stunde urplötzlich in voller Stärke aus seinem durch die Kaliumentziehung gesetzten Schlummer.

3. Die zum Erwachen führende Strahlendosis beträgt, wenn aus nächster Nähe bestrahlt wird, etwa 1 mg-Stunde.

4. Die neu erweckte Automatie hält bei fortdauernder Bestrahlung im Mittel etwa 3 Stunden an. Hierbei wird pro Stunde etwas mehr als 1 mg-Stunde zugesetzt.

5. Wenn schlieszlich die neu erweckte Automatie kritisch oder nach vorbereitender Gruppenbildung aufhört, und das Radium entfernt wird, folgt in etwa $^1/_3$ der Fälle noch eine Nachwirkung.

6. Wir wollen als Arbeitshypothese den zweiten Stillstand einer Ueberproduktion (?) von *Trägern* im Gewebe, das zweite Erwachen der Rückkehr zur normalen *Trägerzahl* zuschreiben.

7. Es ist ausschlieszlich der weiche Anteil der Betastrahlen des Radiums, der absorbiert wird, und welcher die hier beschriebenen Folgen hervorruft.

DIE BESTRAHLUNGSSCHWELLE BZW. DIE INNERE SCHWELLE DES URSPRUNGSREIZES IM HERZEN.[1])

VON

H. ZWAARDEMAKER.

Wenn das Herz durch die Entziehung eines Teils seines Kaliums zur Ruhe gebracht ist, kann es seine Automatie wiedergewinnen, wenn es einer radioaktiven Bestrahlung ausgesetzt wird[2]), m. a. W. wenn der Ursprungsreiz im Herzen, der durch das Auswaschen des diffusiblen Kaliums unter die Schwelle gesunken ist, aufs neue über die Schwelle gehoben wird, indem man an Stelle des verlorengegangenen Anteils des natürlichen Reizes einen die Lücke ausfüllenden artifiziellen Reiz, die Bestrahlung, heranzieht[3]). Eine solche Vetretung des natürlichen durch einen artifiziellen Reiz geschieht hier besonders leicht, weil die in Betracht kommenden Einwirkungen derselben Art sind. Es handelt sich im natürlichen Falle um die Bestrahlung des Kaliums und im Versuch um eine auf $^2/_3$ herabgesunkene Kaliumstrahlung, vermehrt mit der von auszen kommenden Strahlung. Die hierdurch neu angefachte Automatie unterscheidet sich in keinem ihrer Hauptzüge von der ursprünglichen Automatie[4]). Offenbar sind beide Reize nicht allein adäquat, sondern auszerdem garantieren sie durch ihre schonende Einwirkung einen lang anhaltenden Erfolg.

In der letzten Zeit ist der Zusammenhang dieser Tatsachen viel übersichtlicher geworden durch die Entdeckung von „substances actives" von DEMOOR[5]) und eines „Herzhormons" von L. HABERLANDT[6]). Man braucht nur anzunehmen, dasz diese Stoffe im Grunde Bestrahlungsstoffe sind, um eine in sich geschlossene Theorie zu bekommen, die folgende Gestalt annimmt: Im natürlichen Zustand veranlaszt die radioaktive Strahlung des Gesamtkaliums im Gewebe, un-

---

[1]) Pfl. Arch. Bd. 217, p. 1.

[2]) H. Zwaardemaker, C. E. Benjamins, T. P. Feenstra, Nederlandsch tijdschr. v. geneesk., 1916. 2. Halbjahr, Nr. 22.

[3]) H. Zwaardemaker, Ergebn. d. Physiol. **19**, 326. 1921; **25**, 535. 1924.

[4]) H. Zwaardemaker, Skandinav. Arch. f. Physiol. **43**, 287. 1923.

[5]) J. Demoor, Arch. internat. de physiol. **20—23**, resumé Bruxelles méd., 13. IX. 1925.

[6]) L. Haberlandt, Ergebn. d. Physiol. **25**, 86. 1926. Monog. Berlin—Wien 1927.

ter experimentellen Bedingungen jene des frischen Kaliums, vermehrt mit der von auszen angebrachten Strahlung, die Bildung von aktiven Substanzen oder von Herzhormon, und es sind diese Stoffe, die sekundär eine Automatie zustande bringen. Der Ort und die Stellen, wo die Strahlung diese Stoffe, die ich am liebsten Automatine nennen möchte, entstehen läszt [durch Vermittlung des katalytischen Einflusses der mit Elektrizität beladenen Trägerpaare [1])], bleibe vorläufig dahingestellt. Es kann entweder ausschlieszlich im nodalen Gewebe geschehen oder vielleicht auch überall im Herzgewebe mit einer nachträglichen Anreicherung der überall hin diffundierenden Substanz in den Knoten, so dasz sowohl DEMOOR als HABERLANDT ausschlieszlich das nodale oder subendokardiale Gewebe zur Gewinnung ihrer Extraktivstoffe benützen. Diese Theorie ist, wie ich glaube, vor kurzem zur Sicherheit erhoben durch Versuche, die ich 27. XI. 1926 der Amsterdamer Akademie vorlegte [2]). Es liesz sich dartum, dasz die aus einem, seines Kaliums teilweise beraubten und *durch Bestrahlung zur erneuten Pulsation gebrachten Herzen abflieszende nahezu kaliumfreie Zirkulationsflüssigkeit [3]) imstande ist, ein ähnliches, nicht bestrahltes, stillstehendes Herz wieder zu beleben.* Die Flüssigkeit hat aus dem 1. Herz Automatin aufgenommen und auf das 2. übertragen. Der Bestrahlungsstoff ist nicht oberflächenaktiv, kann 24 Stunden oder länger bewahrt bleiben, widersteht 100° und ist wahrscheinlich mit den aktiven Substanzen DEMOORS bez. dem Herzhormon L. HABERLANDTS identisch. Wir haben keine Veranlassung zu glauben, dasz der Bestrahlungsstoff mit den früher von mir beschriebenen Saisonhormonen [4]) oder mit den Loewi-Brinkmanschen Hormonen [5]) übereinstimmen sollte.

Die ausführliche Beweisführung, die die in der vorläufigen Mitteilung kurz angedeutete Theorie näher zu erhärten hat, möchte ich bis auf später verschieben und in dieser kurzen Abhandlung blosz über einige Versuche berichten, die unabhängig von irgendeiner Theorie entstanden sind. Weil die Befunde jedoch durch die soeben gegebene Theorie verständlicher werden, erschien es mir angebracht, die einleitenden Bemerkungen vorauszuschicken.

Um so eher erschien eine mehr theoretische Betrachtung erwünscht,

---

[1]) H. Zwaardemaker, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **213**, 757. 1926.

[2]) Sitzungsber. d. Akad. v. Wissensch., Amsterdam, 27. XI. 1926.

[3]) Enthält nie mehr als 2 mg K pro Liter.

[4]) H. Zwaardemaker, Sitzungsber. d. Akad. v. Wissensch., Amsterdam, 25. IX. 1920.

[5]) Loewi, Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. **189**, 30. 1921. — Brinkman und van Dam, Journ. of Physiol. **57**, 379. 1923.

weil wir schlieszlich auch die mit der äuszeren Bestrahlung erhaltenen quantitativen Resultate mit den in den Durchströmungsversuchen gesammelten vergleichen wollen.

Aus den Durchströmungsversuchen waren wir bereits zur Kenntnis der inneren Ursprungsschwelle gekommen, und zwar auf 2 Wegen: 1. durch das Studium des von einer isotonischen Glykoselösung durchflossenen Froschherzens, 2. durch eine genaue Feststellung der Dosen, in welchen die schweratomigen Elemente das normale Kalium in den Durchströmungsflüssigkeiten vertreten können.

Zuerst sei der 1. Weg gefolgt.

Wenn man das Herz von Aal oder Frosch mit einer isosmotischer Glucoselösung durchströmt, die reichlich mit Sauerstoff gesättigt ist und der nach NOYONS und COUSY [1]) ein wenig Natriumcarbonat (400 mg pro Liter) beigegeben ist, so kann ein solches Herz manchmal viele Stunden lang pulsieren. G. M. STREEF machte eine Aschebestimmung an 20 solcher Herzen, nachdem sie 1 Stunde lang pulsiert hatten und fand im Gewebe eine Kaliumkonzentration von 2 prom. der frischen Substanz, also eine Menge, die vollkommen übereinstimmt mit der, welche in einem normalen, nicht vorbehandelten Herzen sich vorfindet [2]). Es ist im Laufe einer Stunde gar kein Kalium verlorengegangen. Das Kalium bleibt offenbar im Glucoseherz (wahrscheinlich durch Abnahme der Permeabilität der Grenzschichten) im Organ zurück, was vom radiophysiologischen Standpunkt das Fortpulsieren für diesen Fall vollkommen erklärt. Erst wenn der Kaliumvorrat im Herzen von 2 prom. auf 1,3 prom. herabgesunken ist, tritt ein bleibender Stillstand ein. Wenn die Strahlung für die Bildung der Automatine verantwortlich ist, hat man also pro Gramm Herzsubstanz in der Strahlung von 1,3—2 mg Kalium den Schwellenwert der Automatie zu sehen. Eine schärfere Umgrenzung bekommt man, wenn man auch das Ergebnis der Durchströmungen mit stellvertretenden radioaktiven Elementen zu Rate zieht.

Die Aschebestimmungen H. ZEEHUISENS und G. M. STREEFS [3]) haben im Momente, in welchem die Automatie aus Kaliumarmut zur Ruhe gekommen durch neue Radioaktivität wieder erwacht, die nachfolgenden Mengen des radioaktiven Elementes im Gewebe ergeben:

---

[1]) A. K. Noyons und R. Cousy, Compt. rend. de la soc. de biol. **88**, 620. 1923. — C. D. Verrijp, Inaug.-Diss. Utrecht 1925.

[2]) G. M. Streef, Inaug.-Diss. Utrecht 1926, S. 63.

[3]) H. Zeehuisen und G. M. Streef, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **215**, 170. 1926.

	Pro Gramm frisches Gewebe in mg
im Kaliumherz	2,0
„ Thoriumherz	0,03
„ Uraniumherz	0,002
„ Radiumherz	$3{,}10^{-9}$

Aus der radiologischen Literatur läszt sich die Zahl der Emissionen — Beta- oder Alpha-Emissionen — entnehmen, die pro Sek. in diesen kleinen Mengen radioaktiven Elements stattfinden:

	Pro Gramm Gewebe und pro Sekunde
im Kaliumherz	2—4
„ Thoriumherz	0,13
„ Uraniumherz	0,05
„ Radiumherz	0,09

Hieraus berechnen wir [1]) die Energie, welche von den emittierten Teilchen getragen pro Sek. dem Herzgewebe mitgeteilt wird:

	Energie in Mikroerg. pro Gram und pro Sekunde
im Kaliumherz	0,55—1,1
„ Thoriumherz	0,91
„ Uraniumherz	0,30
„ Radiumherz	0,92

Aus diesen Zahlen haben wir gefolgert, dasz im Gewebe aller unserer Versuchsherzen im Momente des Erwachens annähernd Aequiradioaktivität bestanden hat.

Wie oben bereits hervorgehoben, haben frühere Versuche es auszer Zweifel gestellt, dasz die zum Erwachen notwendige Herbeischaffung der fehlenden Radioaktivität, deren Energie wir soeben berechnet haben, nicht blosz durch stellvertretende Elemente, sondern auch durch äuszere Bestrahlung vermittelt werden kann. Um dieses zu zeigen hat man:

1. Ein kleines Kaltblüterherz, nachdem es erst auf normaler Ringer-Lösung mit 100 mg Kaliumchlorid pro Liter pulsiert hat, durch Kaliumentziehung mittels permanenter Durchströmung mit kaliumfreier Ringer-Lösung plötzlich zum Stehen zu bringen (findet statt, wenn die Totalkaliummenge im Gewebe um $^1/_3$ abgenommen hat).
2. Es nach einer kürzeren oder längeren Wartezeit (nie länger als 2 Stunden) aus geringer Entfernung den ganz weichen Betastrahlen des Radiums oder den Alphastrahlen einer allseitig angebrachten Poloniumschicht anszusetzen.

Nach einer latenten Periode, die von derselben Ordnung ist wie die Wartezeit — also kurz wenn die Wartezeit kurz ist, lange wenn die

[1]) H. Zwaardemaker, Ergebn. d. Physiol. **25**, 558. 1926.

Wartezeit lang genommen wird — fängt das nach einem kritischen Stillstand unbeweglich gebliebene Herz urplötzlich in voller Stärke und mit vollendeter Regelmäszigkeit zu pulsieren an.

Vor allen anderen Bedingungen hängt die latente Periode von der Wartezeit ab, die man nach dem durch Kaliumentziehung auftretenden Herzstillstand verlaufen läszt, bevor man mit der Strahlung anfängt.

Abb. 1. Wartezeit und Latenz symmetrisch.

Im allgemeinen verhalten sich bei überschwelligen Dosierungen Wartezeit und latente Periode der Zeit nach ungefähr symmetrisch. Unter 55 durch Strahlung erwachten Herzen dauerte in 12 Fällen die Zeit zwischen Anfang der Strahlung und Wiederbelebung der Automatie nahezu ebenso lange, wie zwischen Stillstand und Beginn der Strahlung verlaufen war, während übrigens etwa die eine Hälfte eine längere Wartezeit, die andere Hälfte eine längere Latenz aufwies. Also:

Abwartezeit $>$ Latenz in 20 Fällen
nahezu symmetrisch in 12 Fällen
Abwartezeit $<$ Latenz in 23 Fällen.

Die absoluten Zeiten wechselten für die Wartezeit zwischen 41 und 74 Min. (für je eine Gruppe von 10 Herzen Mittelzahlen genommen), für die latente Periode zwischen 41 und 86 Min. (ebenso für je eine Gruppe van 10 Herzen Mittelzahlen genommen). Die individuellen Werte gingen viel weiter auseinander.

Auch der Form nach kann eine Symmetrie angedeutet sein, insoweit als gegenüber kritischem Stillstand ein plötzliches Erwachen, gegenüber einem lytisch zur Ruhe-Kommen ein Erwachen mit Treppen steht [1]).

Die durch die Strahlung neu erweckte Pulsation dauert kürzere oder längere Zeit an, wobei Gruppenbildung die Regel ist. Viele dieser

[1]) In den Poloniumversuchen des vergangenen Jahres war weder die Symmetrie der Zeit noch jene der Form besonders ausgesprochen. Unter 32 Fällen war die Wartezeit und die Latenz blosz einmal gleichlang; in 20 Fällen war die Latenz länger als die Wartezeit und in 11 Fällen kürzer.

Gruppen nehmen jede für sich ½—3 Stunden in Anspruch. So können mehrere Stunden vergehen. Schlieszlich kommt das Herz zur bleibenden Ruhe, gleichgültig ob man das Radiumpräparat neben dem Herzen beläszt oder nach einer Stunde oder nach sonstiger Zeit entfernt. Wir wollen zuerst ein Beispiel ausgesprochener Gruppenbildung vorführen (Abb. 2).

Den anfänglichen Gruppen schlieszt sich oft eine Dauerpulsation an, ein Ereignis, das jedoch nicht so oft eintritt wie bei Durchströ-

Abb. 2 Gruppenbildung später in kontinuierliches Pulsieren übergehend. Beim weiszen Punkt Anfang der Bestrahlung. Ein Skalenteil der Abszisse entspricht einer Periode von 24 Minuten.

Abb. 3. Lange anhaltendes kontinuierliches Pulsieren. Beim weiszen Punkt Anfang der Bestrahlung. Ein Skalenteil der Abszisse entspricht einer Periode v. 12 Minuten.

mung mit radioaktiver Ringer-Lösung [1]). Ich habe den Eindruck, dasz dieser Unterschied mit der Verteilung der Bestrahlung zusammenhängt. Bei den Durchströmungen haften an den Wänden der Lacunen unzählige Atome der radioaktiven Elemente durch Adsorption an (wenn blosz in der Lösung präcipitiert, so wirken sie fast nicht); bei den Bestrahlungen durchqueren die Strahlen das Gewebe blosz in vereinzelten, dem Zufall überlassenen Bahnen. Man bekommt jedenfalls bessere Resultate, wenn man das der Strahlung ausgesetzte Herz von 3 Seiten angreift, als wenn man es von einer Seite tut (Abb. 3).

Während wir in den seit 1916 vergangenen Jahren ein ziemlich genügendes quantitatives Material über die passenden Dosierungen der stellvertretenden Elemente gesammelt haben, steht ein solcher quantitativer Ueberblick über die äuszeren Bestrahlungen noch aus. Wir werden versuchen, diese Lücken anzufüllen und fangen mit der Feststellung des Schwellenwertes der Strahlung, die zur Hervorbringung des Erwachens erforderlich ist, an.

Wir werden dies tun, indem wir jedesmal eine Statistik von 10 Fällen vorführen, und zwar über die Ergebnissen, von Bestrahlungen mit 0,1 mg, 04 mg, 1,6 mg Radiumelement (Abb. 4 u. 5).

[1]) H. Zwaardemaker, Ergebn. d. Physiol. **25**, 559. 1926.

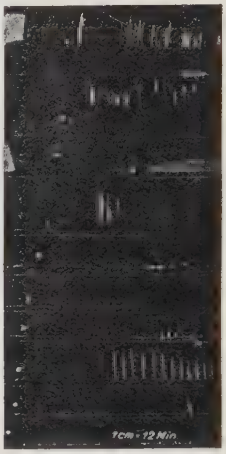
Die 10 Versuche einer Serie sind immer in einer Figur vereint wiedergegeben, und zwar geordnet nach der Latenz, die verging zwischen

0,1 mg

10% positiv

Abb. 4. Bestrahlung aus 0,09 mg Ra.- Element, Gruppe von 10 Versuchen, von welchen blosz 1 positiv.

0,4 mg



50% positiv

Abb. 5. Bestrahlung aus 0,4 mg Ra-Element, von 10 Versuchen, von welchen 5 positiv. In Abb. 4, 5, 6 ist 12 Min. als Zeiteinheit gewählt.

dem kritischen Stillstand aus Kaliumarmut (in der Asche noch 1,3 mg Kalium pro Gramm Gewebe vorhanden) und dem andeutungsweise oder vollkommenen Erwachen der Automatie. Letzteres ereignete sich mit vollendeter Kraft.

in den 10 Versuchen mit 0,1 mg Ra.-Element	1 mal.
in den 10 Versuchen mit 0,4 mg Ra.-Element	5 mal.
in den 10 Versuchen mit 1,6 mg Ra.-Element	9 mal.

Dieses Wiederaufleben durch Bestrahlung in 90 % der Fälle einer Gruppe war das Höchste, was sich bis jetzt erreichen liesz. Jedoch ergab die Verstärkung der Strahlungsquellen eine etwas gröszere Sicherheit des Erfolgs. So fanden wir unter den bekommenen Systolengruppen Pulsationsdauern zwischen ½—3 Stunden.

bei Bestrahlungen	mit	1,6 mg	Radiumelement	in	18%	der Fälle,
„	„	1,6 + 3,3 mg	„	„	42%	„ „
„	„	3 mal 1,6 mg	„	„	60%	„ „

Ueberblicken wir das Ergebnis unserer Statistik, wie die Abbildungen es uns zeigen, so werden wir wohl nicht fehlgehen, wenn wir die Schwelle bei ungefähr 0,4 mg Radiumelement annehmen, denn mit diesem Präparat wurde ebenso oft ein Erwachen als definitive Ruhe beobachtet. Mit dem noch schwächeren Präparat erfolgte eine Wiederbelebung blosz in dem einen Falle, in welchem das Organ eine sehr besondere Empfindlichkeit besasz.

1,6 mg

90% positiv
Abb. 6. Bestrahlung aus 1,6 mg Ra.-Element. Gruppe von 10 Versuchen von welchen 9 positiv.

Wenn man nicht den Wert des Reizes, welcher einer gleichen Anzahl richtiger und falscher Fälle entspricht, als Schwellenwert betrachten will, sondern eine gröszere Zahl erfolgreicher Versuche fordert, werden wir zur 3. Gruppe greifen müssen. Dann aber tut sich die Frage auf, ob 1,6 mg Radiumemail vielleicht nicht bereits ein wenig überschwellig ist. Man hat dabei zu überlegen, dasz das Email, aus welchem die „radiofères" angefertigt sind, meistens etwas bleihaltig ist und infolgedessen die sehr weichen Betastrahlen (die Alphastrahlen haben wir zu gröszerer Sicherheit immer durch eine Umhüllung mit Condomgummi abgeblendet), die vielleicht hier von groszer Bedeutung sind, teilweise zurückgehalten werden. Aus diesem Grunde ist es besser, uns auf die Strahlung aus Radium hinter dünnem Glimmer zu stützen und dann am liebsten die strahlende Materie in schwachen Präparaten möglichst vielseitig um das Herz herum zu verteilen. Wir verwendeten zu diesem Zweck 3 schwache Radiumpräparate in Ebonitkapseln hinter Glimmer (80 Mikron), die im physiologisch-chemischen Institut nach der Gamma-Methode mit der Radiumeinheit unserer Fakultät (3 mg Radiumelement) verglichen worden sind. Sie enthalten 0,1, 0,3, 0,4 mg Radiumelement und wurden um das Herz in derselben Weise angeordnet wie wir das mit dem Poloniumpräparate gewöhnt waren.

Von 10 Fällen waren 9 positiv. Die Abwartezeiten, die wir innehielten und die latenten Perioden sind in nachstehender Tabelle zusammengefaszt.

Bestrahlung mit 0,1 + 0,3 + 0,4 mg Ra.:

Datum	Wartezeit in Minuten	Latenzzeit in Minuten
21. XII. 1926	12	72
22. XII. 1926	12	7
28. XII. 1926	41	6
29. XII. 1926	10	10
7. I. 1927	21	24
7. I. 1927	27	13
8. I. 1927	12	3
8. I. 1927	15	19
10. I. 1927	30	25
Mittelwert:	20	20

In 5 von diesen 9 Fällen dauerten die Pulsationen besonders lange an, in allen diesen weit über 1 Stunde, während anderseits ohne Bestrahlung keine Wiederbelebung hätte erfolgen können, wie aus Hunderten von Kontrollversuchen hervorgeht. Vorbedingung ist natürlich reichliche Durchströmung und vorhergegangener kritischer Stillstand durch Kaliumentziehung.

Wir sind aus diesem Grunde berechtigt, 0,8 mg Radiumelement hinter Glimmer als den Schwellenwert für in 90 % der Fälle erfolgreicher Bestrahlung anzusehen. Durch die vorausgehende Entziehung von Kalium ist der natürliche Ursprungsreiz verlorengegangen oder besser ist unter die Schwelle gebracht. Die Radiumbestrahlung führt einen neuen künstlichen Ursprungsreiz herbei, der dem unterschwelligen natürlichen Reiz hinzugefügt wird und dieser künstliche Ursprungsreiz hat 0,8 mg zur Schwelle.

Der aufgefundene Schwellenwert 0,8 mg Radiumelement ist also strictiori sensu ein anfüllender Schwellenwert. In der Praxis der Radiumflächenwirkungen würde man ein solches Präparat, falls das Radium über 1 qcm ausgebreitet worden war, was hier ungefähr zutreffen wird, als von Sechstelstärke bezeichnen [1]). Ein solcher Reiz hat offenbar den Charakter eines Intensitätsfaktors, während der hinzugehörende Quantitätsfaktor der Expositionszeit zu entnehmen ist. Letztere betrug im Augenblick des Erwachens für unsere 9 Versuche im Mittel 20 Min. Man hat also mit $^1/_3$ Stunde zu multiplizieren falls man den Wunsch hat, die verwendete Energiemenge kennen zu lernen,

[1]) 5 mg Radiumelement pro Qu.zentimeter wird als volle Stärke betrachtet F. E. Simpson, in H. Meyers Lehrbuch der Strahlentherapie, Bd. I, S. 579

m. a. W. Strahlungsenergie an der Schwelle = 0,8 mg Ra. × $^1/_3$ Stunde = 0,3 mg Ra.-Stunde.

Hätten wir eine gleiche Berechnung für die 5 Versuche mit dem 0,4 mg Ra.-Präparat ausgeführt, so wären wir, weil die mittlere Latenz dann 28 Min. betrug, zu 0,2 mg Ra.-Stunde gekommen. Es fragt sich jedoch, ob wir berechtigt sind, hier die Latenz ohne weiteres als Quantitätsfaktor des Reizes aufzufassen, denn das oben betonte Symmetriegesetz macht die Dauer der latenten Periode in hohem Grade abhängig von der Wartezeit. Der letzte Umstand ist sogar ausschlaggebend. Ihm gegenüber fällt der Einflusz der Reizstärke völlig fort. Blosz wenn es sich um unterschwellige Reize handelt, kann eine Verlängerung der Expositionsdauer schlieszlich dennoch ein Erwachen herbeiführen, das sonst ausgeblieben wäre. Die Vorgeschichte entscheidet offenbar vor allen andern Dingen über das Verhalten des Herzens in dieser Hinsicht. Dann aber darf die latente Periode auch nicht voll und ganz als Expositionszeit in Rechnung gebracht werden, denn sie ist manchmal durch eine durch die Vorgeschichte bedingte Ursache (Automatinarmut?) abnorm verlängert.

Auch die Erfahrungen, die wir mit dem Sensibilisieren des Herzens für die Strahlung gemacht haben, machten mich stutzig, die latente Periode als den Ausdruck der Expositionszeit zu betrachten.

Zusammenfassung.

1. Die innere Schwelle des Ursprungsreizes im Herzen ist auf etwa 1 Mikroerg. pro Gramm frischer Herzsubstanz und pro Sekunde zu veranschlagen.

2. In den Bestrahlungsversuchen verhalten sich die Wartezeiten und die latenten Perioden symmetrisch.

3. Wenn beide auf etwa eine ½ Stunde eingestellt werden, liegt die Bestrahlungsschwelle, als Auxiliarschwelle gedacht, bei 0,8 mg Radiumelement.

4. Bis sich die Frage der latenten Periode als Funktion der Vorgeschichte geklärt hat, ist es ratsam, die Intensität der Bestrahlung ausschlieszlich in der Stärke der verwendeten Präparate und nicht in Ergs auszudrücken. Letzteres wird erst möglich werden, wenn die Kenntnis der Radiumkatalyse und des Entstehens der Bestrahlungsstoffe weiter vorgeschritten ist.

STRAHLENDOSIS UND FREQUENZ DES HERZSCHLAGES.[1]

VON

H. ZWAARDEMAKER UND H. ZEEHUISEN.

Im Anschlusz an die früher veröffentlichten [2]) Versuche über Frequenz des Herzschlags und Verschiedenheit der Ionenkonzentrationen in der Ringerlösung (Kalium, Uranium) wurde die Frequenz der Pulsationen des durch Bestrahlung neu erwachten Herzens bei Verschiedenheit der Strahlendosen studiert.

Hierzu wurde zunächst die Frequenz eines Froschherzens auf Kronecker-Kanüle unter Durchströmung durch eine pro Liter 100 mg kaliumchloridhaltige Ringer-Lösung bestimmt, dann der Stillstand des Herzens durch Kaliumentziehung (Ringer-Lösung ohne Kalium) abgewartet und schlieszlich in bestimmter Zeitanordnung einige Radiumpräparate in unmittelbarer Nähe aufgestellt. Das Radium der Präparate fand sich in einem dünnen Glaskügelchen bzw. hinter Glimmer oder auch einem Emailüberzug beigeschmolzen. Keine andere Filtration fand statt als durch ganz dünnes Kautschuk (Condomgummi). Auch die weichen Betastrahlen konnten also ungehindert das bestrahlte Organ erreichen. Die Radiummengen, welche die Präparate enthielten, waren folgende:

Die 3 Emailflächenpräparate (Radiofères) enthielten 1,6 bzw. 1,8 und 1,9 mg Radiumelement;

das Glaskügelchen 3,3 mg Radiumelement;

das Präparat mit Glimmerbedeckung 3,4 mg Radiumelement.

Wir hätten noch gerne über mehrere in Glas eingeschmolzene schwächere oder stärkere Radiumpräparate verfügt, waren jedoch nicht imstande, die in so kompakter Form zu erhalten, dasz sie rings um ein Kronecker-Herz aufgestellt werden konnten. Wir muszten daher auf höhere Steigerung der Strahlendosis als 1,6 + 1,8 + 1,9 + 3,3 + 3,4 mg Radiumelement verzichten.

Bevor wir das statistische Ergebnis unserer Versuche mitteilen, wollen wir ein Beispiel anführen.

Die Abb. 1 erläutert ohne weiteres das allgemeine Ergebnis, das wir gewöhnlich in unseren Versuchen erhielten. Die zwei oberen Kurven zeigen das Erwachen des durch Kaliumentziehung zur Ruhe gebrachten Froschherzens durch eine Bestrahlung mit 2 Emailpräpa-

---

[1]) Pflügers Archiv f. d. ges. Physiol. Bd. 217, p. 46.

[2]) H. Zwaardemaker und H. Zeehuisen, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **204**, 144. 1924.

raten (1,6 + 1,8 mg Radiumelement); die 3. und 4. Kurve die Fortsetzung mit 3 Emailpräparaten ((1,6 + 1,8 + 1,9 Radiumelement); die 5. und 6. Kurve dasselbe mit 1,6 + 1,8 + 1,9 + 3,3 mg Radiumelement. Die Zeitlinie ergibt Intervalle von je 10 Sekunden.

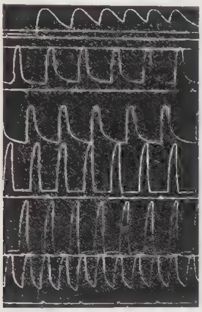


Abb. 1.
1 und 2 = 3,4 mg Ra. Element (Frequenz 8 pro Minute)
3 und 4 = 5,3 mg Ra. Element (Frequenz 10 pro Minute)
5 und 6 = 8,6 mg Ra. Element (Frequenz 13 pro Minute).
Skaleneinheit der Zeitkurve 10 Sek.

Jetzt wollen wir die statistische Ergebnisse tabellarisch zusammenfassen.

Tabelle I. Frequenz pro Minute. (Mittelwerte von je etwa 10 Versuchen.)

100 mg KCl pro Liter	8,5 (14 Fälle)
1,6 + 1,8 = 3,4 mg Ra	7,5 (9 „)
1,6 + 1,8 + 1,9 = 5,3 mg Ra	10,7 (14 „)
1,6 + 1,8 + 1,9 + 3,3 = 8,6 mg Ra	12,5 (10 „)

Unsere Tabelle zeigt, dasz die Frequenz eines Kaliumherzens ungefähr der eines unter dem Einflusz von etwa 3 mg radiumpulsierenden Organs entspricht. Ferner ist ein Vergleich möglich mit der in unseren früheren Aufsätzen aufgefundenen Erhöhung der Kaliumdosis um 60 mg KCl pro Liter sowie mit einer Erhöhung der Urandosis um 5½ mg Uranylnitrat pro Liter, die beide eine Zunahme der Frequenz um 1 pro Minute verursachen. Die gleiche Frequenzerhöhung wird in den jetzt vorliegenden Versuchen mit einer Vermehrung der Dosierung um etwa 0,6 mg Radiumelement erreicht $\left(\frac{1.9}{3} = 0{,}6 \text{ Radiumelement}\right)$.

In weiteren Versuchen wurde die Radiumwirkung derjenigen des Kaliums superponiert. Es stellte sich heraus, dasz die Frequenz der

Herzarbeit blosz neben geringen Kaliumdosen durch Radiumzusatz gesteigert wurde und dann auch allein bei nicht zu groszen Radiumdosen. Während z. B. eine Zulage geringerer Radiummenge zu 50—150 mg KCl pro Liter haltiger Ringerlösung die Frequenz erheblich steigerte, war die Zunahme nach einer höheren Kaliumdosis weit geringer. Die kritische Grenze liegt bei etwa 200 mg KCl pro Liter.

Tabelle 2. Radiumapplikation bei auf K-haltiger Ringer-Lösung klopfenden Herzen.

1.	Frequenz auf	50—150 mg KCl ohne Ra. . .	6,0 pro Minute (5 Froschherzen)
	„ „	50—150 mg KCl + 3,3 mg Ra.	10,3 pro Minute (5 „)
2.	„ „	50—150 mg KCl ohne Ra. . .	7,0 pro Minute (5 „)
	„ „	50—150 mg KCl mit 6,7 mg .	9,0 pro Minute (5 „)

Obgleich die wechselnden K-Dosen hier einer genaueren Abschätzung der Beeinflussung der Frequenz durch Zusatz von Radium im Wege standen, wurde dennoch der Eindruck gewonnen, dasz ein Zusammenarbeiten beider Betawirkungen zustande kam. Folgende Beispiele erläutern die Zunahme der Frequenz durch Hinzufügung bzw. Erhöhung der Radiumdosierung.

Tabelle 3. Zusammenarbeit von Kalium und Beta-Strahlung.

a)	Frequenz bei	50 mg KCl	p. L. ohne Ra.	Gruppen
	„ „	50 „ „	p. L. mit 6,7 mg Ra.	7 pro Minute
b)	Frequenz bei	60 mg KCl	p. L. ohne Ra.	6 pro Minute
	„ „	60 „ „	p. L. mit 3,3 mg Ra.	10 „ „
	„ „	60 „ „	p. L. „ 5,2 „ „	12,5 „ „
	„ „	60 „ „	p. L. „ 8,6 „ „	20 „ „
c)	Frequenz bei	70 mg KCl	p. L. p. L. ohne Ra.	9 pro Minute
	„ „	70 „ „	p. L. p. L. mit 3,3 mg Ra.	16 „ „
d)	Frequenz bei	150 „ „	p. L. ohne Ra.	6 pro Minute
	„ „	150 „ „	p. L. mit 3,3 mg Ra.	8,5 „ „
	„ „	150 „ „	p. L. „ 6,7 „ „	12 „ „
e)	Frequenz bei	200 mg KCl	p. L. ohne Ra.	8 „ „
	„ „	200 „ „	p. L. mit 3,3 mg Ra.	12 „ „
	„ „	200 „ „	p. L. „ 6,7 „ „	13 „ „

Jetzt kommt die Frequenz als Funktion der Konzentration der Bestrahlungsstoffe an die Reihe [1]).

[1]) Ueber Bestrahlungsstoffe vergleiche man H. Zwaardemaker, Sitzungsber. d. k. Akad. v. Wetensch. Amsterdam 27. XI. 1926 und 26. III. 1927, sowie Nederl. Nat. u Geneesk. Congres Amsterdam am 20. IV. 1927. Die Bestrahlungsstoffe im Herzen sind: dialysabel, thermostabil, bei Ultrafiltration passierend, von Kohle oder Magnesiumsilikat durch Adsorption festgehalten, in Alkohol löslich. Wahrscheinlich sind sie identisch mit J. Demoors „Substances actives" und L. Haberlandts Herzhormon.

Zusammenfassung.

1. Die Frequenz eines durch normale Ringerlösung durchströmten Kronecker-Herzens kann, nach Kaliumentziehung, durch Bestrahlung aus etwa 3 mg Radiumelement zurückgewonnen werden.

2. Die Frequenz nimmt bei niederen Strahlendosen mit dem Ansteigen der Intensität der Strahlung etwas langsamer als proportional zu.

3. Das Kalium der Ringerlösung und die äuszeren Bestrahlungen können zusammenarbeiten. Bei K-Dosierung über 200 mg KCl pro Liter in der Lösung hinaus ruft jedoch der Zusatz von Betabestrahlung von auszen her keine Verbesserung des Rhythmus mehr hervor.

RADIATION-SUBSTANCES AND CARDIAC HORMONES[1])

BY

H. ZWAARDEMAKER. [1])

The potassium-salt that is invariably present in the circulation fluid of animal organisms, is an indispensable constituent. For a number of systems, however, — I believe for all automatic systems — it can be replaced by any radio equivalent dose (1916 [2])). It is particularly this radio equivalence (1 micro-erg per second, and per grm of heart-muscle) that in the last two or three years has been demonstrated by detailed ash determinations [3]). The radio-active element (Potassium, Rubidium, Thorium, Uranium, Ionium, Radium, Radon) can also be substituted by corpuscular radiation, either alpha-, or beta. *Not,* however, by rays of light or Röntgen-rays, in the intensities used by us. In such experiments we started from isolated organs, from which $^1/_3$ of the original potassium had been washed out [4]). The fittest object is the heart of cold-blooded animals, which stops beating as soon as the removal of the potassium has proceeded so far. The standstill is definite, provided the perfusion with potassium-free Ringer's solution be continued uninterruptedly. The beta-rays of mesothorium or radium [5]), the alpha-rays of polonium [6]), likewise cathode-rays [7]), evoke in 90 % of the hearts thus radiated, new regular pulsations that can persist for hours [8]).

[1]) K. Akad. v. Wet. Amsterdam, Nov. 27. 1926.

[2]) H. Zwaardemaker, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, 30 Sept. 1916; Proc. Vol. **19**. p. 633; Pflüger's Arch. Bd. **173**. p. 28. 1918; Ergebnisse der Physiol. Bd. **19**. p. 326. 1921; Pflüger's Arch. Bd. **205**. p. 20, 1924; Q. J. of exp. Physiol. Vol. **14**. p. 338, 1924, etc.

[3]) G. M. Streef. Thesis. Utrecht 1926.

[4]) A. J. Clark J. of Pharm. a. exp. Therapeut., Vol. **18**, p. 423, 1922; H. Zeehuisen, Ned. Tijdsch. v. Geneesk. 1926, I, p. 2123.

[5]) H. Zwaardemaker, C. E. Benjamins, T. P. Feenstra, Ned. Tijd. v. Geneesk. 1916, II. p. 1923; H. Zwaardemaker, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, 31 Maart 1917; Proc. Vol. **19**, p. 1161.

[6]) H. Zwaardemaker en G. Grijns, Arch. néerl. de Physiol, t. *2*, p. 500, 1918; Stralentherapie Bd. **21**, p. 215, 1925; Pflüger's Arch. Bd. **213**, p. 757, 1926.

[7]) H. Zwaardemaker en T. P. Feeestra, Verslag Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, **27**, Juni 1925; Proc. Vol. **28**, p. 650. (or weak X-rays ?)

[8]) H. Zwaardemaker, Pfluger's Arch. Bd. **213**, p. 763n. 1926.

In all these cases, a threshold-value is found.

There is also a latent period. We were surprised to see that in cases of feeble radioactivity these latencies sometimes last for hours. The latter circumstance leads us to suppose that there is some indirect causal connection between the new radioactivity and recovery. It is reasonable to assume that stimulating chemical substances are formed *by the radiation,* which substances might be called „automatins", (a term introduced by BENJAMINS already a twelvemonth ago), and which in their turn furnish the automatically moving organ with the so-called primary stimulus. Our „automatins" are purely hypothetical substances, they have never been seen in fact. Moreover, the existence of such substances was suggested by recent researches [1]), demonstrating the formation of so-called „ions", or carriers, also in liquids. The „ions" generated by the radiation in the tissue (some of which reconstruct the complete molecules from which they have originated, while others remain separate) are, as we believe, our hypothetical „automatins", or give them origin.

If we assume the automatins to be dialysable, they will be regularly washed out of the beating heart, whose lacunae are emptied out at every contraction, and replenished at every diastole. When, with po-

Fig. 1.

tassium or with its substitutes, their formation remains too weak, it is easy to find an explanation for the groupings and the brief standstills. But it is not so easy to explain the very late after-effects we are confronted with in half the radiation-experiments. They almost make us believe in the cooperation of an autocatalysis. We will

[1]) A. Kailan, Liebig's Ann. Bd. **433**, p. 272, 1923.

picture a case in which the pulsations were resumed in consequence of the action of cathode-rays (or weak X-rays) (Fig. 1). The later group lasted here about 24 hours (Fig. 2).

Of course, after the organ had ceased to contract through deprival of potassium we waited some time. There is a definite correlation between such a standstill, before starting the radiation and the latent period between the commencement of the radiation and the moment of revival. Those periods generally keep pace with each other. Thus

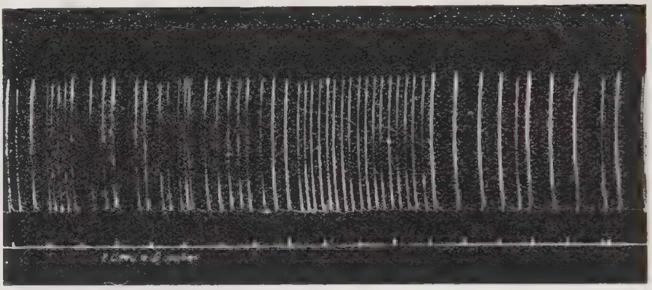


Fig. 2.

the times before and after the beginning of the radiation present a sort of symmetry, with weak, though sufficient radiation (1.6 mgm Ra in 1 cm^2 of enamel) the latency is somewhat longer than the time of waiting, whereas with somewhat intenser radiation (1.6 mgm Ra + 3.3 mgm from a distance of 0.5 cm) the periods are equal. This (it should be understood) is an average result of a large number of experiments, for the varieties are many.

The duration of the latent period depends not only on the time of waiting, but also on the dosis of the radiation. When, in former times we fixed it at f.i. 2 mgm-hours, the latent period amounted to only a few minutes, half-an-hour, or an hour; now that we have been working of late with threshold values of f.i. 1 mgm-hour, the revival will often manifest itself after hours.

The connection between the interval of waiting and latency, as well as that between the intensity of radiation and latency, lends support to the probability of existing intermediate chemical substances, which first have to accumulate and to penetrate as far as the receptors in the nodal tissue, before contractions can be evoked in the sinus of the atrioventicular node, which can propagate over the whole heart-muscle.

Our hypothesis that automatins originate *through radiation,* would have remained a dead letter, because the substances are not perceptible, if not new, unexpected investigations by others had offered a wider field of inquiry.

It so happened, namely, that the same conception was brought forward from two entirely different quarters.

L. HABERLANDT of Innsbruck has published a series of researches on a hormone of the cardiac movement [1]), showing that in the sinus and in the atrioventricular node of the frog's heart is a substance, extractable by means of Ringer's solution resp. absolute alcohol, which when administered to a ventricle which is badly beating, or standing still, heightens an existing frequency, improves a faulty rhythm, and restores the cardiac action. This substance is dialysable, insoluble in ether, and resistant to a temperature of 100°.

At the same time J. DEMOOR [2]) of Brussels made experiments, with which from the nodal tissue of mammalia, aqueous or alcoholic ex-

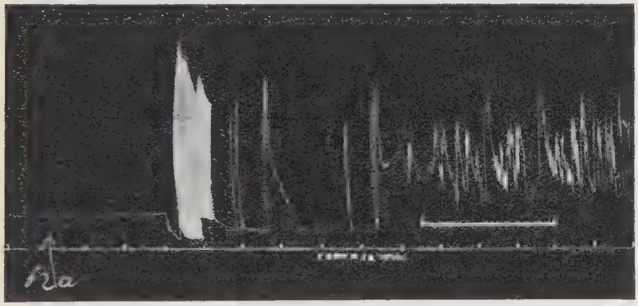


Fig 3.

tracts were obtained, which, when administered to the isolated left auricle of the rabbit's heart, made it beat rhythmically and regularly, which does not happen without administering these extracts. The active substances concerned here are dialysable, they do not resist a temperature higher than 70° C., and are destroyed in a diluted solution within 24 hours.

Do these researches bear any relation to mine? Prof. NOYONS broached this subject and thereby gave a welcome impetus to the

---

[1]) L. Haberlandt. Ergeb. der Physiol. Bd. **25**, p. 86. 1926.

[2]) J, Demoor, Arch. Int. de physiol., **20—23**; résumé in : les transmissions humorales, Bruxelles médical, 13 Sept. 1925.

studies that occupy us. Moreover, Prof. HABERLANDT kindly imparted to me his view of the nature of his substances. He also suspected the possibility of a relation between our results. A possibility or a probability?

A very simple experimentum crucis appeared, by which this question might be set at rest. At once I availed myself of it.

A frog's heart on Kronecker's cannula is brought to a standstill

Fig. 4.

through deprival of potassium. After a quarter of an hour I placed 1.6 mgm of Ra in 1 cm ^{2} of enamel close to the ventricle, which is exposed to full radiation from that moment. After a latent period of half an hour the pulsations recommence.

During the pulsations, thus produced, we collect the out-flowing liquid, after having diminished the rate of perfusion (without interrupting it) as much as possible (underlined in the figure). With this liquid we perform HABERLANDT's experiment on another ventricle on Straub's cannula. The ventricle that comes to a standstill on potassium-free Ringer's mixture, commences with grouped pulsations, and soon attains a regular-rhythm of about half an hour's duration.

We were thus able to perform quite a series of experiments. Not one of them turned out negative, while in control-tests a Straub-heart, arrested by deprival of potassium did not resume its beats on repeated renewal of its contents with ordinary potassium-free liquid.

Besides by radiation with the beta-rays of Radium we have revived hearts also by alpha-rays of Polonium (from three sides, for the penetrating power of polonium-rays is low (in water 32 microns). Well then, also the potassium-free Ringer's solution, that passes slowly through such a Polonium-heart, makes a heart which has

ceased to contract (on a Straub-cannula) recover its beats in a short time (a few minutes) [1]).

It is a fact, then, that automatins are formed as well by alpha-, as by beta-rays. Are they homogeneous, or antagonistic, as the physiological radio-antagonism leads us to suspect? [2]) This problem is being investigated. I may be allowed to confine myself for the present to the hypothesis that, on the basis of our actual experience, the beta-radiation substances are to be considered identical with HABERLANDT's and DEMOOR's hormones.

[1]) Future critics of experiments like those discussed in this paper, should remember that the revival through automatins after repeated renewal of the contents, takes place with a latency of few minutes. Recovery after half an hour, without renewed filling, would not, of itself, prove anything, as this is not surprising in a Straub-heart, left to itself, in which sooner or later potassium is always set free.

[2]) I refer to my contribution to Griesbach's „Jubilee volume" Giessen, 1925, p. 135.

ON SOME PROPERTIES OF THE RADIATION-SUBSTANCES (WITH WEAK RADIATION)

BY

H. ZWAARDEMAKER.[1])

In the November meeting of the Koninklijke Akademie van Wetenschappen the present writer demonstrated that radio-active radiation (radium rays of weak penetrating power, polonium rays) generates in the heart-muscle peculiar substances, which restore contractions of the heart that have ceased through deprivation of potassium [2]). Such an experiment succeeds best, when the organ is connected up in a small circulation of only 30 c.c. of liquid. This liquid (Ringer's potassium free solution) can be kept running by introducing air into a vertical portion of the course, along a small tube placed in a line with the direction of the stream. The air-bubbles carry the liquid upwards until it reaches the glass sphere open at the top, and can descend to the heart (eel-heart on glass canula in sinus or frog-heart on Kronecker canula. From the heart this liquid passes to an open receptacle, from which the liquid is again pumped up etc. [3]).

When such a heart has first come to a standstill through Ringer's solution without potassium (occasionally automatic), i. e. without washing out $^1/_3$ of the potassium, we proceed to radiation from three sides, e.g. with radiofères of enamel 1.6 + 1.8 + 1.9 or plates covered with polonium of one square cm. [4]). After a latent period of from ½ to 1 hour the heart begins to beat. Gradually the radiation substances in question, of which we are going to describe the properties, will then appear in the liquid.

In a second circulation such a liquid can also set another heart beating that has beforehand been treated in the same way, thanks to the presence of the radiation substance. The experiment may, however, also be carried out without resorting to a renewed circulation of the old

---

[1]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Maart 26 1927.

[2]) H. Zwaardemaker, Kon. Akad. v. Wet., Amsterdam, 27 Nov. 1926.

[3]) Noyons et Belehradek, C. R. Soc. de biol. T. **88**, p. 621, 1920.

[4]) H. Zwaardemaker, Pflüger's Archiv Bd. **213**, p. 757, 1926; ibid. Bd. **215**, p. 460, 1927.

liquid, by connecting a second heart, prepared in the same manner, in series with the first organ in the old circulation. Then the same liquid first perfuses the radiated heart, and subsequently a non-radiated one. The result is that after the radiated heart has begun to pulsate,

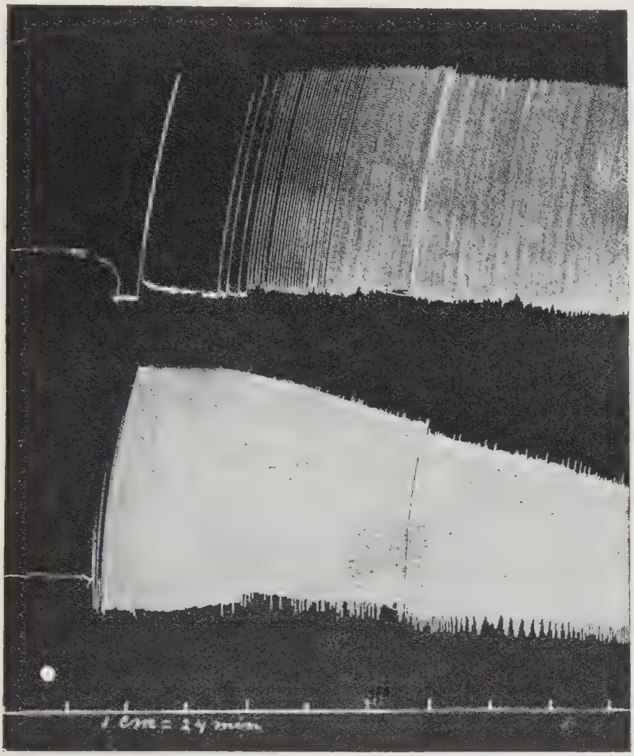


Fig. 1.

2 eel-hearts in one and the same circulation of 30 cc. of liquid. Bottom-curve; the organ under direct radiation.
Top-curve: the organ under indirect radiation. At the site of the speck radiation was started. (1 scale mark of the time-line represents 24 min.

the second non-radiated organ will also begin. The two hearts can be made to record the curve on one and the same smoked surface.

Such a graph is represented in our figure. The bottom curve registers the pulsation of the radiated heart (enamel radiofères), the top one that of the non-radiated organ. Initially the rhythm of the former heart, which commenced earlier, is quicker than that of the latter, but

this changes as the experiment advances and the pulsations, not evoked by direct radiation, become better. Thus things go on for hours. All the while, besides radiation-substances some potassium-ions, also appear in the circulating fluid. These ions issue from the so-called fixed potassium of the muscles. Obviously their quantity is only small, so that they cannot of themselves evoke pulsations [1]). The latent period is of interest. It is essential to the effect of the radiation, but also to that of the radiation-substance. It stands to reason that when the hearts are equally sensitive, the effect of the radiation substance follows that of the radiation, since this substance appears first in the heart subjected to direct radiation, subsequently in the liquid and finally in the second heart.

It is no trouble next morning to examine in every direction the liquid, which has been kept in circulation a whole night with the results illustrated above for both hearts.

Thanks to the valuable aid of Mr. Ph. ARONS, we were able in a few months to observe the properties of a large number of similar perfusion fluids. It appeared that the radiation-substance present in these fluids is

dialysable,
ultrafilterable,
thermostabile,
adsorbable to carbon and magnesium-silicate,
soluble in alcohol.

This is the case with the radiation-substance originating under the influence of polonium-radiation, as well as with the substance coming forth under the influence of radium-radiation.

Moreover the said radio-substances do not appreciably lower the surface-tension of water (dynamic measurement) [2]). Neither do they yield an adsorption-band in the ultraviolet, which other similar substances do.

With intenser and quicker radiation other radiation-substances will presumably develop, whose effect we suspected in the radiated heart. Consequently this heart very often does not beat so well as the heart subjected to indirect radiation.

[1]) These potassium-ions can emanate only from the muscles. Measured by the standard of the frog-tissue the two hearts contain 2 pro mille, or in 200 mgrs of muscle 0.4 mg K. Of this quantity only 0.12 mg can pass into the fluid.

[2]) R. Brinkman. Abderhalden's Hdb. d. Biol. Arbeitsmethoden. Abt. IV. Teil 4, Heft 6, 1927.

The long latency (48 minutes for direct radiation, 20 minutes after the addition of the radiation-substance in the perfusion-fluid) renders it probable that we have to do here with substances acting catalytically. They are probably identical with the „substances actives" previously described by J. DEMOOR [1]), resp. the heart hormones of L. HABERLANDT [2]) in normale life. As we have to differentiate two independent radiation-substances, the one produced by the α-rays, and the other by the β-rays, the catalytic substances, concerned here, have in this paper always been spoken of in the plural.

---

[1]) J. Demoor, Arch. int. de Physiol. t. **20**, p. 29, 446, 1922: t. **23**, p. 121, 1924: Bruxelles méd. 13 Sept. 1925.

[2]) L. Haberlandt, Klin. Wochenschr. 1924, N⁰. **36**. Das Hormon der Herzbewegung, Berlin—Wien 1927.

ON THE ORIGIN OF THE RADIATION SUBSTANCES, AND THEIR ACTION ON THE HEART

BY

H. ZWAARDEMAKER. [1])

In an earlier publication [2]) we reported that in an isolated heart, that has discontinued its pulsation through removal of potassium, radium rays of weak penetrating power or polonium radiation can generate substances, which ,when brought into a small circulation, are able to restore the function of another heart that has been prepared in the same way.

These substances may appropriately be called *automatins;* if we bear in mind that in the human body alpha-radiation is lacking, and consequently alpha-automatin does not normally occur, the natural automatin will be beta-automatin. It arises from a mother-substance, that is best designated by the name of „automatinogen". It is present throughout the organ that is activated by radiation.

Now it is just the activated substance that can set a heart beating spontaneously for a considerable time, after it has ceased to beat through a paucity of automatin and potassium.

The presence of a mother-substance was suggested to me by the fact that a fluid, that has been perfusing a non-pulsating heart for hours, acquires, after being radiated in a beaker-glass, the same properties as the fluid from a radiated heart.

It may be assumed, that the same occurs in a natural condition i.e. that throughout the organ mother-substance occurs that is activated by the radiation of the potassium contained in the muscle (2—4 β-rays per sec. and per gramme of substance), and that proceeds to the nodal tissue partly through direct diffusion, partly via the circulation (of the blood), where the automatin is eagerly absorbed and sustains the normal automatism.

This state of things, viz. that the mother-substance is contained in the heart-muscle, but that for automatism the action of activated mother-substance is required, is rendered plausible by the following

[1]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, May 28 1927.
[2]) H. Zwaardemaker, These Proceedings, **30** p. 184 and 420.

experiments, which were made again in collaboration with Dr. PH. ARONS.

A frog's heart is attached to a Kronecker-canula and the ligature is laid slightly higher than the middle of the ventricle, all that is above the ligature being cut away, so that we have to do only with the apex

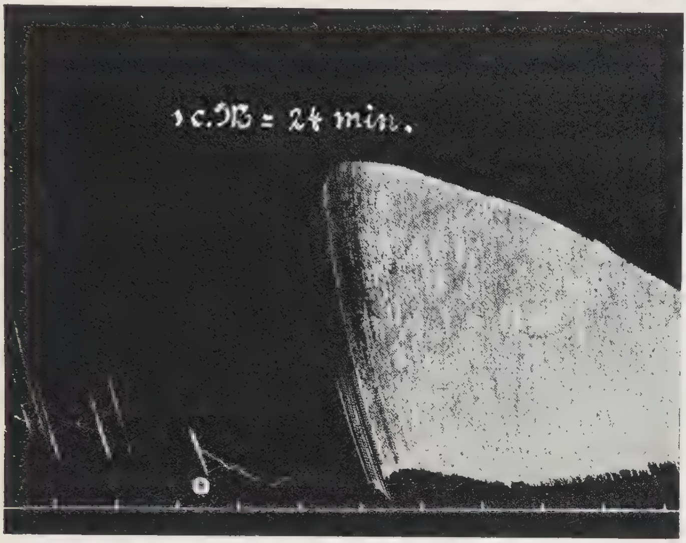


Fig. 1.

Recovery of an eel's heart in circulation, due to a circulating fluid that has been derived from a non-pulsating, but radiated portion of a frog's ventricle (lower two thirds). Commencement of the action at the white speck. One scale-mark of the time-line = 24 min.

of the heart without the atrioventicular node. Now, when we radiate this apex, in circulation, with radium, the heart will not pulsate, but the fluid can make a non-pulsating eel's heart resume its beats again.

If we do not radiate the apex of the heart, but for the rest arrange the experiment in the same way, then the liquid will be inactive.

So. with adequate radiation, molecules of the mother-substances as well as activated molecules, whose effect on a second heart is illustrated in Fig. 1., pass from the lower two thirds of a motionless frog's heart into the perfusing fluid.

Now that it appears that the mother-substance of the normal automatin is present thoughout the heart-muscle, the question arises, whether it also occurs in the skeletal muscle.

This question is set at rest by the following experiment:

Three frogs are deprived of their blood as much as possible through perfusion for three hours with potassium free fluid. Then the muscles of the hindlegs are cut loose from their environment; the nerves, the vessels and the tendons are removed as much as possible. The muscles are minced finely and shaken in alcohol for half an hour; after they have been pressed out in a tissue-press, as much as possible, the fluid acquired is filtered. We allow the alcohol to evaporate at a moderate temperature, and wash the residue with ether. Then all is

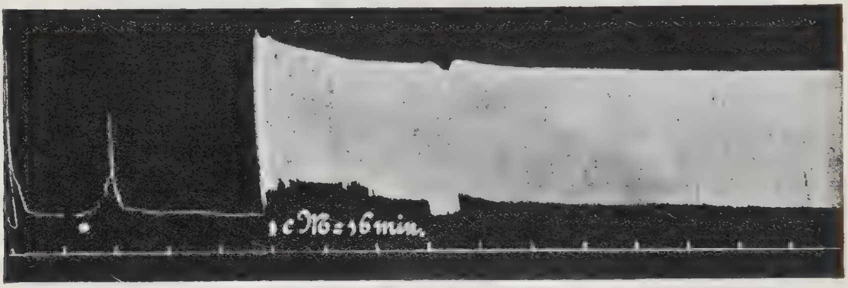


Fig. 2.

Recovery of an eel's heart in circulation owing to radiated muscle-extract (alcohol, absorption, alcohol, Ringer-solution). Commencement of the action at the white speck. One scale-mark of the time line = 16 minutes.

dissolved in potassium-free fluid. If we shake this solution with talc, the talc will absorb mother-substance, as well as the activated substance occasionally present. From the talc we can extract the absorbed substances with alcohol. Again the alcohol is allowed to evaporate and we dissolve the substance in potassium-free fluid.

Half of the extract contained in the beaker-glass is radiated in a thin layer, the other half is not radiated. Both halves are tested separately on a heart that has been brought to a standstill through deprivation of potassium and automatin. The radiated, as well as the non-radiated muscle-extract appears to be active, but the former is always the most powerful.

This figure instances such a recovery produced by a radiated muscle-extract. The pulsation persisted regularly without flagging for 20 hours, while the heart perfused with the non-radiated half pulsated only 8 hours. Thus, through extraction with alcohol we can obtain from the skeletal muscles of the frog, previously deprived of potassium and automatin, both mother-substance molecules and activated

molecules, which, when taken up in circulation restore the pulsations of a non-pulsating heart.

Very probably extraction will also liberate from the skeletal muscles season sensitizers [1]), respectively antibodies, whose effect is superadded to that of automatin. The potassium that was also extracted, thanks to the absorption-process, caused no disturbance (at most 5 mgrms of K. per L. of circulating fluid).

The next thing we shall have to try is to follow the automatin on its way from the skeletal muscles via the blood to the heart.

---

[1]) H. Zwaardemaker, K. Akad. van Wetenschappen, Amsterdam, Verslagen van 25 Sept. 1920 en 29 Jan. 1921.

SENSITIZATION AND HEART-AUTOMATISM.

H. J. NIJHUIS.

ABSTRACT OF THÈSIS JUNE 7 1927

Method of perfusion.

Rana esculenta and temporaria were used; the isolated heart was attached to a Kronecker canulla fixed through the opening of the sinus venosus into the ventricle in the usual manner; and the fluid for perfusion was obtained from 3 Mariotte bottles; the ventricle contractions were registered on a sooted drum. The inactive Ringer used was of the same formula generally used in the laboratory, in a few cases I also used Lecithin, 100 mgr. p. L. as this has a positive inotropic action on a hypodynamic heart. All hearts were previously tested, and if they proved to beat irregularly they were not used. Subsequently all the tissue KCl was washed out with inactive Ringer (40 min.).

We then started out to find the lower and upper limit of potassium by beginning with a dose of f.i. 2 mgr. of KCl p. L., waiting for 5 min. and then adding a slightly larger dose until contractions appeared. — Thus also the higher dose was found, KCl being added until the contractions became irregular and weaker.

Immediately after this the heart was again washed out for about 20 minutes.

The equilibria were found by first starting with a small KCl dose (10 to 20 mgr. p. L.). If the heart stood still on being perfused with potassium free Ringer the quantity was too little, if it began to beat it was too much. Thus a limit was found, after which a small quantity of uranylnitrate was added (each time after waiting for 5 min.) until the heart stood still, thus denoting that the equiradioactive dose had been reached.

Sensitization through adrenalin for potassium.

We used the usual solution of 1 : 1000; after perfusion with inactive Ringer the heart, which had ceased to beat, was perfused with the same Ringer now containing 5 mgr. of adr. sol. (which was inactive by itself;) the heart began to beat as soon as a slight KCl dose

was also added, a dose far lower than that needed if no adrenalin was present.

Table 3.

Influence of adrenalin on the lower and upper limit of KCl.
Dose in mgr. of potassium chloride.

Data	Lower limit of KCl if no adren: is present	Upper limit of KCl if no adren: is present	Minimum quantity of adrenalin 1 ‰ p. L. of R. solution	Lower limit	Upper limit
				in the presence of adrenalin	
27.11.20	5 mgr.	9 mgr.	2 mgr.	1.1 mgr.	6 mgr.
27.11.20	4 ,,	8.5 ,,	1.5 ,,	1 ,,	6 ,,
7.12.20	4 ,,	9 ,,	1 ,,	1 ,,	6.5 ,,
7.12.20	7 ,,	13 ,,	1.25 ,,	0.5 ,,	7 ,,
8.12.20	8 ,,	18 ,,	2 ,,	2 ,,	11 ,,
8.12.20	4.5 ,,	9.5 ,,	1.5 ,,	1.2 ,,	6.1 ,,
29. 9.26	65 mgr.	150 mgr.		40 mgr.	120 mgr.
10.10.26	140 ,,	300 ,,		90 ,,	200 ,,
28.10.26	125 ,,	27 ' ,,		85 ,,	210 ,,
10.11.26	80 ,,	170 ,,		60 ,,	125 ,,
12.11.26	120 ,,	260 ,,		85 ,,	220 ,,
27.11.26	90 ,,	210 ,,		65 ,,	165 ,,
14.12.26	230 ,,	480 ,,		160 ,,	400 ,,
18.12.26	270 ,,	550 ,,		140 ,,	400 ,,
20.12.26	260 ,,	560 ,,		100 ,,	300 ,,
22.12.26	240 ,,	500 ,,		110 ,,	330 ,,
23.12.26	140 ,,	260 ,,		70 ,,	180 ,,
24.12.26	120 ,,	250 ,,		55 ,,	150 ,,
24.12.26	210 ,,	420 ,,		80 ,,	190 ,,
8. 1.27	170 ,,	400 ,,		100 ,,	300 ,,
12. 1.27	120 ,,	250 ,,		50 ,,	200 ,,
22. 1.27	160 ,,	400 ,,		100 ,,	250 ,,
5. 2.27	200 ,,	420 ,,		140 ,,	360 ,,
12. 3.27	85 ,,	200 ,,		60 ,,	150 ,,

' By continuing the addition of KCl, (each time 0.1 mgr.) we reached the upper limit which proved to be decidedly lower.

When it has stood still for a few minutes at this upper limit inactive Ringer without adrenalin is added and soon the pulsations return as powerful and regular as they were before, and it lasted longer before the heart ceased to beat again through lack of KCl. (about 60 min.) A second series of experiments, this time with 10 mgr. of adr. sol. p. L. gave the same upper and lower limits. I also determined the minimum quantities of adrenalin necessary for influencing the lower

and upper limit of KCl by constantly diminishing the adrenalin dose while the minimum quantity of KCl at the lower limit was maintained.

Sensitization through adrenalin for uranium.

We used uranylnitrate and first carefully found the lower and upper uranium limit, after which the heart was perfused with inactive Ringer until a standstill was obtained. We then added 5 mgr. of adr. sol. and continued to add uranylnitrate in small quantities $\frac{1}{200}$ mgr. until pulsations reappear just as we did in the case of KCl and adrenalin.

We find a very strong sensitization through adrenalin for uranium, the lower limit was reached with a quantity which was 40 sometimes even 20 % of that necessary if adrenalin is not present.

Table 4.

Influence of adrenalin on the lower and upper limit of uranylnitrate.

Dose in mgr. of uranylnitrate.

Date	Lower limit	Upper limit	Minimum quantity of adren: 1 ‰ p.L. of Ringer solution	lower limit	upper limit
	of uranylnitrate if adrenalin is not present			of uranylnitrate if adrenalin is present	
10.12.20	0.03 mgr.	0.07 mgr.	2 mgr.	0.01 mgr.	0.04 mgr.
10.12.20	0.055 "	0.20 "	2 "	0.01 "	0.08 "
12.12.20	0.055 "	0.15 "	1 "	0.015 "	0.75 "
12.12.20	0.075 "	0.18 "	1.5 "	0.024 "	0.10 "
14.12.20	0.70 "	1.4 "	2 "	0.2 "	0.80 "
15.12.20	0.50 "	1.2 "	2 "	0.15 "	0.70 "
15.12.20	0.6 "	1.3 "	2 "	0.15 "	0.80 "
16.12.20	0.15 "	0.45 "	1.5 "	0.04 "	0.16 "
18.12.20	0.06 "	0.18 "	2 "	0.015 "	0.055 "
18.12.20	0.08 "	0.18 "	2 "	0.020 "	0.09 "
19.12.20	0.35 "	0.70 "	1.5 "	0.120 "	0.45 "
19.12.20	0.65 "	1.55 "	2 "	0.20 "	0.90 "

The upper limit of uranylnitrate was also greatly lowered through adrenalin, and all the pulsations were more regular and more powerful; moreover, just as in the case of potassium and adrenalin, the standstill appearing when washing out the heart with inactive Ringer is seen much later than if no adrenalin had been added. Evidently the tissues are more capable of retaining potassium. Many of the uranylnitrate hearts were very troublesome, as conditions of increased tonus

made further experimenting impossible. Sometimes addition of 100 mgr. of lecithin relieved this.

Table 4a.

Influence of adrenalin on the lower and upper limit of uranylnitrate.

Dose in mgr. of uranylnitrate.

Date of the exp.	Lower limit of uranyl-nitrate if adrenalin is not present	Upper limit of uranyl-nitrate if adrenalin is not present	Lower limit in the presence of adernalin	Upper limit is the presence of adrenalin
27. 9.23	5 mgr.	11 mgr.	1.50 mgr.	6 mgr.
2.10.26	4 „	8.5 „	2 „	5 „
14.10.26	9 „	17 „	4 „	12 „
22.10.26	6.5 „	12 „	4 „	10 „
28.10.26	8 „	17 „	2 „	8 „
29.10.26	14 „	26 „	8 „	19 „
8.11.26	7 „	12.5 „	3 „	7 „
10.11.26	4 „	9 „	1.50 „	5 „
11.11.26	9 „	16 „	4 „	10 „
21.11.26	9.5 „	19 „	4 „	12 „
27.11.26	8 „	15 „	5.5 „	10 „
29.11.26	9.5 „	14 „	5 „	11 „
4.12.26	9 „	17 „	4.5 „	11 „
7.12.26	11 „	20 „	6 „	14 „
9. 1.27	10 „	19 „	4 „	9.5 „
11. 1.27	8 „	17 „	2 „	10.5 „

Sensitization of the frog's heart for potassium through cholin.

We used enzytol, the preparation from the Vereinigte Chemische Werke — Charlottenburg. This is a 10 % aqueous solution of boracic cholin.

I commenced with a solution of 1 gr. of cholin in 1 L. of inactive R. solution (the same used in the experiements). An example to show the method of proceeding.

We first controlled whether the cholin solution itself had any influence on the washed out heart and found it had done. We then perfused with inactive R. solution with 5 c.c. of cholin sol. and a very small quantity of potassium chloride. (1 mgr. KCl p. L.). After waiting for 5 minutes without any sign of contractions we gradually increased the KCl, each time with 1 mgr. At 2 mgr. the heart began to beat, but slowly with small contractions. At 3 and 4 mgr. the beats were normal. By climbing up we also found the upper limit. The maximum dose with cholin was 8 mgr.; without cholin 30 mgr.

The minimum dose with cholin 2, without 11 mgr.

Table 5.

Influence of cholin on the lower and upper limit of potassium chloride.
Dose in mgr. of KCl.

Date	Lower limit of KCl without cholin	Upper limit of KCl without cholin	minimum quantity of cholin, in mgr. p. L.	Lower limit of KCl in the presence of cholin.	Upper limit of KCl in the presence of cholin.
20.12.20	11 mgr.	30 mgr.	5 mgr.	2 mgr.	8 mgr.
20.12.20	12 ,,	30 ,,	5 ,,	2.5 ,,	11 ,,
22.12.20	9 ,,	22 ,,	4 ,,	1.5 ,,	6.5 ,,
22.12.20	30 ,,	55 ,,	5 ,,	2 ,,	12 ,,
— — 20	21 ,,	48 ,,	5 ,,	1.75 ,,	9.5 ,,
28.12.20	13 ,,	33 ,,	4.5 ,,	2.25 ,,	8 ,,
28.12.20	350 ,,	850 ,,	5 ,,	27 ,,	85 ,,
29.12.20	280 ,,	650 ,,	5 ,,	25 ,,	78 ,,

The last two hearts were capable of enduring a high KCl dose.

Table 5a.

Influence of cholin on the lower and upper limit of KCl.
Dose in mgr. of KCl.

Date	Lower limit of KCl	Upper limit of KCl	Lower limit of KCl	Upper limit of KCl
	without cholin		with cholin	
25. 9.26	80 mgr.	175 mgr.	60 mgr.	145 mgr.
28. 9.26	95 ,,	180 ,,	50 ,,	120 ,,
2.10.26	125 ,,	270 ,,	70 ,,	175 ,,
5.10.26	75 ,,	140 ,,	45 ,,	100 ,,
16.10.26	65 ,,	160 ,,	40 ,,	100 ,,
19.10.26	40 ,,	95 ,,	18 ,,	70 ,,
6.11.26	100 ,,	250 ,,	45 ,,	150 ,,
15.11.26	150 ,,	280 ,,	120 ,,	240 ,,
22.11.26	135 ,,	280 ,,	90 ,,	200 ,,
6.12.26	200 ,,	380 ,,	115 ,,	300 ,,
12.12.26	225 ,,	480 ,,	150 ,,	400 ,,
21.12.26	180 ,,	400 ,,	125 ,,	320 ,,
9. 1.27	180 ,,	380 ,,	100 ,,	290 ,,
18. 1.27	200 ,,	400 ,,	160 ,,	360 ,,
29. 1.27	280 ,,	600 ,,	200 ,,	500 ,,
30. 1.27	275 ,,	500 ,,	150 ,,	350 ,,
8. 2.27	200 ,,	450 ,,	110 ,,	300 ,,
24. 2.27	120 ,,	250 ,,	70 ,,	160 ,,
10. 3.27	150 ,,	325 ,,	90 ,,	260 ,,
16. 3.27	100 ,,	250 ,,	65 ,,	200 ,,

The same experiments were also done with uranium and cholin and we found that cholin also has a distinct infuence on the uranium dose, though the sensitization is not as great as in the case of KCl and also less than the influence of adrenalin on uranium.

When washing out the hearts again after determining the limits of the uranium dose in the presence of cholin the hearts stood still much more quickly than in the above mentioned cases, so that we must draw the conclusion that cholin does not retain the uranium salt so well in the tissues.

Influence of adrenalin and cholin together on the
equilibrium potassium $\leftrightarrows$ uranium.

An equilibrium was sought for between potassium and uranium in the usual manner and when the heart had stood still adrenalin was added until the pulsations again appeared. These were due, of course, to the sensitization of the tissues for uranium through adrenalin. We then speak of adrenalin-pulsations.

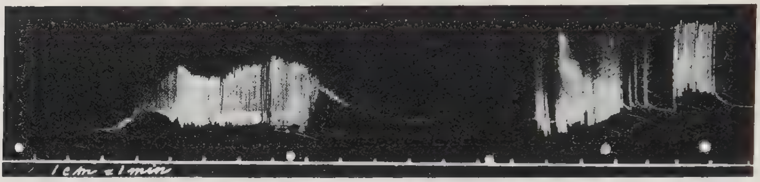
If we now gradually add cholin we will see that at a given moment the equilibrium is restored, to be again broken if still more cholin is added. These contractions we call cholin-pulsations, and are due to the sensitization of the tissues for potassium. By adding the two sensitizors in turn we could alternately obtain first an equilibrium and then pulsations due to the element for which the tissues were then sensitized. The quantities of adrenalin and cholin needed were, however, constantly larger.

Table 7.

Date	Equilibria K $\leftrightarrows$ Ur. in mgr.	Equilibrium arising from the original equilibrium K $\leftrightarrows$ U through addition adrenalin sol. and cholin. 0 = equilibrium.	
1. 2.21	480 K + 2 U = 0	8 adr. + 2 ch. = 0	320 adr. + 150 ch. = 0
3. 2.21	110 K + 0.4 U = 0	8 adr. + 4 ch. = 0	180 adr. + 60 ch. = 0
3. 2.21	800 K + 3 U = 0	140 adr. + 25 ch. = 0	250 adr. + 50 ch. = 0
4. 2.21	450 K + 1.5 U = 0	70 adr. + 15 ch. = 0	290 adr. + 130 ch. = 0
4. 2.21	750 K + 4 U = 0	150 adr. + 24 ch. = 0	220 adr. + 20 ch. = 0
6.12.26	350 K + 20 U = 0	200 adr. + 100 ch. = 0	700 adr. + 250 ch. = 0
9.12.26	650 K + 42 U = 0	300 adr. + 220 ch. = 0	200 adr. + 140 ch. = 0
			670 adr. + 150 ch. = 0
			750 adr. + 310 ch. = 0
			350 adr. + 110 ch. = 0

Fig. 1 and 2.

Transition from adrenalin pulsation (l. on the curve) to cholin pulsation (r. on the curve).



Equilibria adrenalin — cholin arisen from the original equilibrium: 350 mgr. of KCl + 20 mgr. of Ur nitrate = 0.

First white dot on the left: adrenalin disturbs the equilibrium K.-Ur.

Second white dot: cholin restores the equilibrium.

Third dot. Equilibrium broken through addition of adrenalin.

Fourth dot: Addition of cholin.

Fifth dot: Addition of more cholin restores the equilibrium.

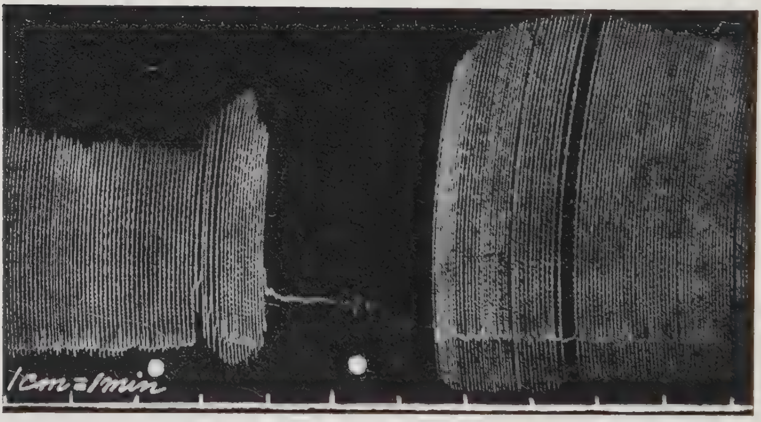


Fig. 2.

Equilibrium adrenalin-cholin, arisen from the equilibrium: 650 mgr. of KCl + 42 mgr. of Ur nitrate = 0.

On the left we see powerful contractions caused by disturbance of the equilibrium K.-Ur. through adrenalin (adrenalin pulsations).

At the first white dot on the left cholin added Equilibrium is restored.

Second white dot: Further addition of cholin which again calls forth the pulsations. (cholin pulsations).

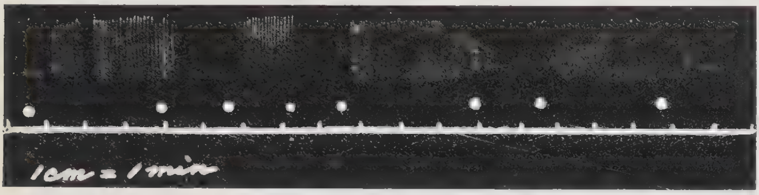


Fig. 3

Equilibrium: 200 mgr. of KCl + 7 mgr. of Ur.nitr. = 0.
First white dot: adrenalin disturbs the equilibrium.
Second white dot: 10 mgr. of KCl p. L. restore the equilibrium.
Third dot: adrenalin again disturb the equilibrium.
Fourth white dot: 10 mgr. of KCl p. L. restore the equilibrium.
Fifth dot: adrenalin disturbs it once more.
Sixth dot: 200 mgr. of KCl again restores it.
Seventh dot: adrenalin disturbs the equilibrium.
Eighth dot: 300 mgr. of KCl restores it again.

We see from this that the hearts could endure large quantities of radioactive element and adrenalin if the equilibria were disturbed and restored by constantly increasing the respective doses.

Fig. 5.

Equilibrium: 800 mgr. of KCl + 22 mgr. of Ur.-nitrate = 0.
First white dot on the left: adrenalin disturbs the equilibrium.
Second dot: addition of 160 mgr. of KCl p. L. restores it.
Third dot. adren. disturbs it again.
Fourth dot: 500 mgr. of KCl p. L. restores it once more.
Fifth dot: adren. disturbs it.
Sixth dot: 880 mgr. of KCl p. L. restores it again.

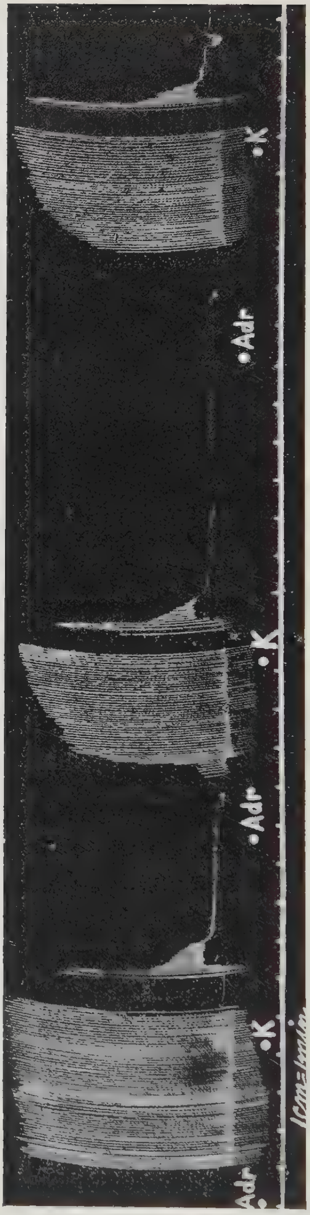


Fig. 5

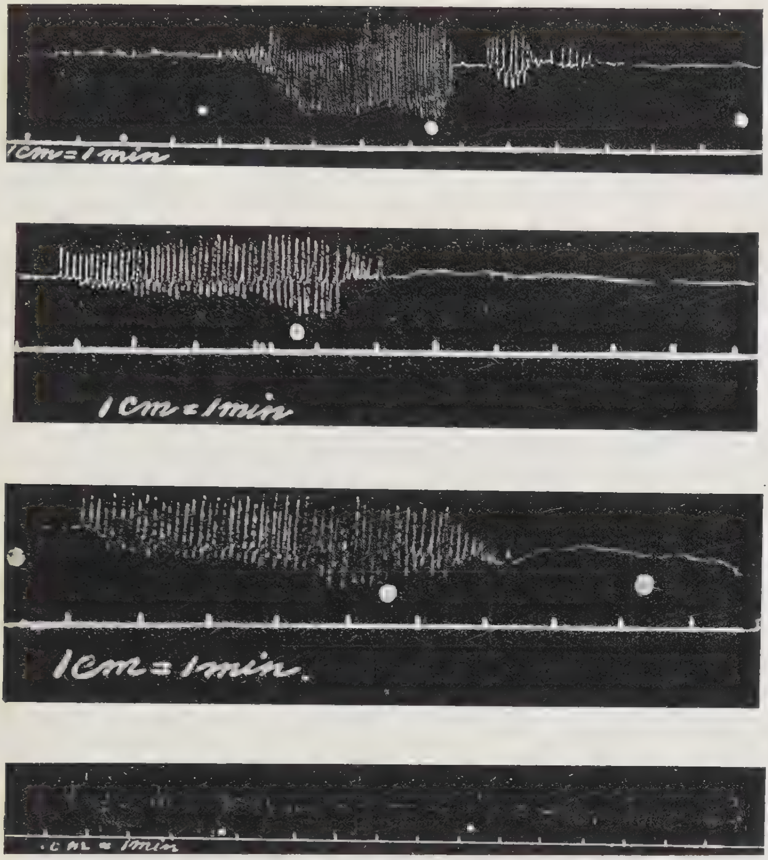


Fig. 6, 7, 8 and 9 = one continuous curve.

Equilibrium: 550 mgr. of KCl + 22 mgr. of Ur.-nitrate = 0.

First dot on the left: adren. disturbs the equilibrium.

Second dot: 70 mgr. of KCl p. L. restores it.

Third dot: addition of adrenalin again breaks it.

First dot on fig. 7 100 mgr. of KCl again causes the equilibrium to appear.

Second dot on the adrenalin disturbs the equilibrium.

Third dot: 130 mgr. of KCl again restores it.

Fourth dot: adrenalin again breaks it.

First dot on fig. 9. 300 mgr. of KCl p. L. again calls forth the equilibrium.

Second dot: adrenalin distubs it.

Table 8.

Influence of adrenalin on the equilibrium potassium ⇄ Uranium.

Dose in mgr. of the salts.

Date	Equilibrium K/U	Adr. sol. in mgr.	KCl in mgr.	Adr. sol. in mgr.	KCl in mgr.	Adr. sol. in mgr.	KCl in mgr.	Adr. sol. in mgr.	KCl in mgr.	Adr. sol. in mgr.	KCl in mgr.	Adr. sol. in mgr.	KCl in mgr.	Ringer solution
6.2.21	200 K + 7U = 0	30	10	10	10	25	200	85	300	160	400	360	500	Bicarb. natr. 200 mgr. NaCl 6.5 gr. $CaCl_2$ 250 mgr. except if otherwise mentioned aqua com. 1000 gr.
6.2.21	110 K + 7U = 0	20	250	100	650	180	800	Standstill with violent heart fibrillation 300 mgr. of $CaCl_2$ p. L.						
7.2.21	800 K + 22U = 0	30	160	450	500	660	880							
7.2.21	550 K + 22U = 0	10	70	140	100	270	130	400	300	1200 (300 mgr. of $CaCl_2$ p. L.)				
9.2.21	760 K + 21U = 0	20	140	320	440	550	750	840	1000 (300 mgr. of $CaCl_2$ p. L.)					
9.2.21	160 K + 9U = 0	25	190	085	470	240	830	620	1200	960				
		Equilibrium broken	Equilibrium restored	Equilibrium broken	Equilibrium restored	Equilibrium broken	Equilibrium restored	Equilibrium broken	Equilibrium restored	Equilibrium broken	Equilibrium restored	Equilibrium broken	Equilibrium restored	

Table 9.

Influence of cholin on the Equilibrium K. ⇆ Ur.

(Dose in mgr. of uranylnitrate).

Date	Equilibrium K/U	Ch. units. E broken	Ur. in mgr. E. restored	Cholin units. E. broken	Ur. in mgr. E. restored	Cholin units. E. broken	Ur. in mgr. E. restored	Cholin units. E. broken	Ur. in mgr. E. restored	Cholin units. E. broken	Ur. in mgr. E. restored	Cholin units. E. broken	Quantity of $CaCl_2$ in mgr.
11.2.21	500K+29U=0	20	8	50	10	90	12	150	15				300
11.2.21	120K+ 6U=0	10	2	30	3	50	42	60	55			7	250
13.2.21	130K+ 6U=0	40	2	60	3	100	12	40	30	88			250
13.2.21	110K+ 6U=0	20	2.5	35	4	80	6.25	130	9				250
14.2.21	250K+ 5U=0	20	6	80	11	200	25	—	—				250
15.2.21	110K+ 5U=0	20	1	0.4	5	120	No Equilibrium however high the Ur. dose is						250
15.2.21	650K+32U=0	0.015	6	39	9	85	14						300

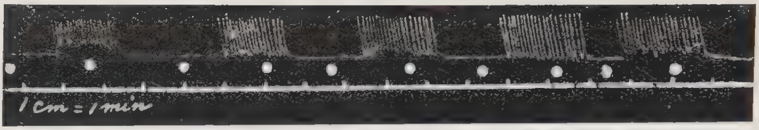


Fig. 10

Represents Experiment No. 2 (120 K. + 6 U. = 0).
At each dot the following dose of sensitizor is given.

N.B. Influence of temperature was not noticed during the experiments. If the hearts were submitted to a temp. of 0 ° C. after pulsating at room temp. or after the restoration of an equilibrium at this latter temp., no difference was seen in their action; neither if the temp. was raised from 0 to room temp.

Sensitization for potassium and uranium through Histamin.

Histamin = beta-imidazol-aethylamin, which appears in the aqueous extract of secale cornutum or ergot causes a contraction of the nonstriated muscles, dilates the bloodvessels and decreases the hypertension. I used ergamine of Burroughs Wellcome and Co., 1 tablet generally sufficed for 1 L. of Ringer solution.

The method was the same as that used for cholin and adrenalin. I was able to confirm the sensitizing influence for potassium and uranium which HALBERTSMA had found in his experiments on the vasomotory sensibility, which Mes had shown in his equilibria of the frog's rectum, and STREEF had demonstrated quantitatively for the heart.

Just as in the case of adrenalin and, in a lesser degree, of cholin the hearts continue to beat for a much longer time after they have been used for the histamin experiments and are washed out with inactive Ringer. Quantitative determinations have shown (STREEF), that potassium is *not* retained in the heart muscle through histamin, if the potassium dose with sensitizor has remained below the optimum dose without sensitizor.

Uranium, however, is retained in the muscle by means of this sensibilisator.

Experiments with the equilibria K. $\lesseqgtr$ U. were also done and we saw that histamin does not influence the equilibrium as quickly as cholin and adrenalin.

Table 10.

Influence of Histamin on the lower and upper limit of KCl.

(In mgr. of KCl.).

Date of the experim.	Lower limit of KCl without histamin	Upper limit of KCl without histamin	Lower limit of KCl in the presence of histamin	Upper limit of KCl in the presence of histamin
16.8.26	500 mgr.	1100 mgr.	200 mgr.	700 mgr.
17.8.26	300 „	700 „	160 „	550 „
15.8.26	200 „	450 „	100 „	375 „
18.8.26	250 „	560 „	165 „	470 „
18.8.26	400 „	750 „	220 „	640 „
19.8.26	120 „	260 „	80 „	200 „
22.8.26	28 „	600 „	700 „	550 „
22.8.26	240 „	555 „	160 „	490 „
25.8.26	450 „	860 „	260 „	750 „
1.2.26	140 „	300 „	110 „	270 „

Table 11.

Influence of histamin on the lower and upper limit of uranylnitrate.

(In mgr. of uranylnitrate).

Date	Lower limit of Ur. without histamin	Upper limit of Ur. without histamin	Lower limit of Ur. without histamin	Upper lamit of Ur. without histamin
13.8.26	9 mgr.	17 mgr.	2 mgr.	4.5 mgr.
13.8.26	4 „	9 „	1.5 „	6 „
15.8.26	7 „	15.5 „	4 „	12 „
16.8.26	5.5 „	12 „	2.5 „	8 „
19.8.26	8 „	15 „	5 „	12.5 „
19.8.26	10 „	19 „	7 „	16 „
20.8.26	6 „	13 „	1.5 „	5.5 „
20.8.26	13 „	27 „	8 „	21 „
21.8.26	8 „	17 „	3 „	9 „
23.8.26	12 „	25 „	10 „	22 „
2.9.26	8.5 „	18 „	6 „	14 „
3.9.26	6.5 „	12 „	2.5 „	8.5 „

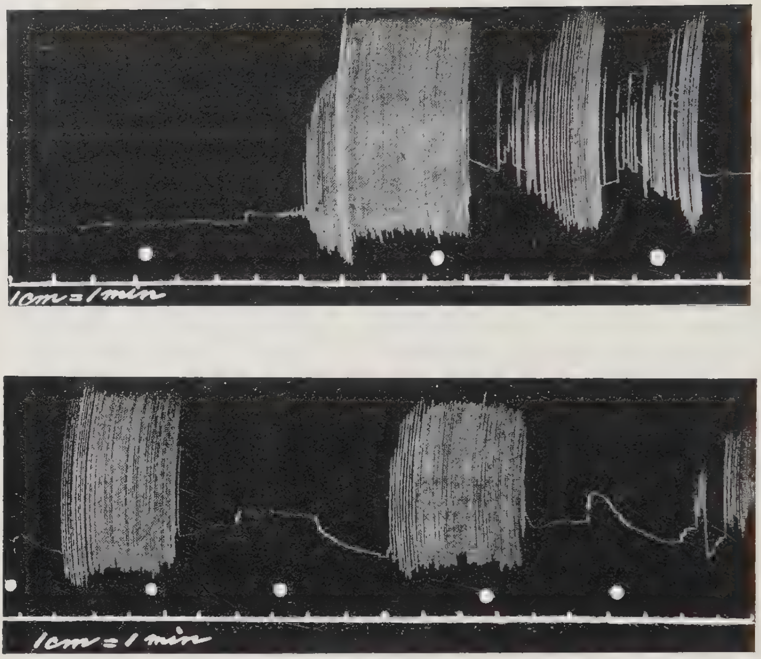
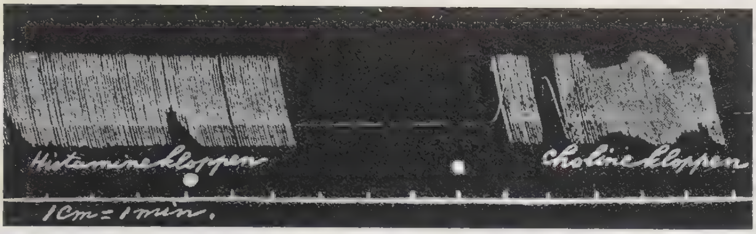


Fig. 12 and 13.

Influence of histamin on the equilibrium K. $\leftrightarrows$ Ur.
Equilibrium: 650 mgr. of KCl + 48 mgr. of Ur.nitrate = 0.
First dot: addition of 1 tablet of ergamine p. L.
Equilibrium is disturbed.
Second dot: addition of 60 mgr. of KCl p. L.
Third dot: addition of 40 mgr. of KCl. — equilibrium restored.
First dot in fig. 13. addition of 1 tablet of ergamine p. L.
Equilibrium broken.
Second dot: 100 mgr. of KCl p. L. E. restored.
Third dot: 2 tablets of Ergamine p. L.
Equilibrium broken.
Fourth dot: 250 mgr. of KCl p. L. which restores the equilibrium.
Fifth dot: Addition of 3 tablets of ergamine; equilibrium broken.

Antagonism of histamin and cholin in the K. $\leftrightarrows$ Ur. equilibrium.

This is not as distinct as the antagonism of adrenalin and cholin, but may be clearly seen in table 13 and fig. 14 and 15.



130 mgr. of KCl + 18 mgr. of Ur. = 0.

On the left: 2 tablets of ergamine; equilibrium is broken. (= Histamin pulsation).

First white dot: addition of 500 mgr. of enzytol p. L. Equilibrium restored.

Second dot: another 500 mgr. of enzytol p. L. Equilibrum broken. (= Cholin pulsations) 2 tablets of ergamine restore the E.

Table 13.

Antagonism of histamin and cholin in the K ⇆ Ur. equilibrium.

KCl and Uranylnitrate in mgr.

Cholin in cM³ of enxytol — Histamin in tablets of Ergamine.

Date	Equilibria arising from the original equilibrium K ⇆ Ur., through addition of the sensitizors histamin and cholin.		
13.11.26	150 KCl + 5 U = 0	2 tabl. hist. + 0.01	chol. = 0
18.11.26	600 „ + 25 „ = 0	3 „ „ + 0.1	„ = 0
10.11.26	150 „ + 10 „ = 0	1 „ „ + 0.05	„ = 0
15.11.26	130 „ + 18 „ = 0	2 „ „ + 0.075	„ = 0
20. 8.26	550 „ + 40 „ = 0	2 „ „ + 0.01	„ = 0
12. 9.26	450 „ + 32 „ = 0	1.5 „ „ + 0.002	„ = 0
2.10.26	850 „ + 64 „ = 0	2 „ „ + 0.01	„ = 0
15.11.26	700 „ + 45 „ = 0	3 „ „ + 0.015	„ = 0
22.11.26	650 „ + 38 „ = 0	3 „ „ + 0.02	„ = 0
25. 8.26	760 „ + 40 „ = 0	2 „ „ + 0.02	„ = 0

Fig. 16.

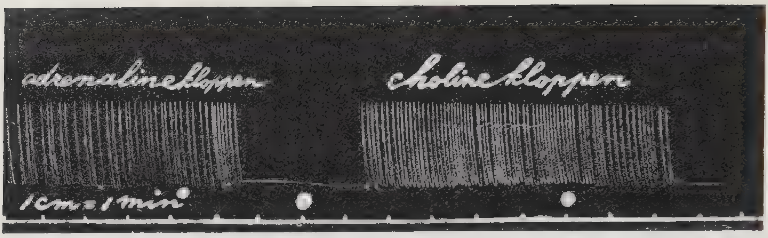


Fig. 17

Influence of histamin, cholin and adrenalin on the K $\leftrightarrows$ Ur. equilibrium.

Equilibrium: 160 mgr. of KCl + 12 mgr. of Ur. nitrate.

First dot: E. broken by 2 tablets of Ergamine p. L. (= Histamin pulsations).

Second dot: 500 mgr. of enzytol p. L. E. restored (= cholin pulsations).

Third dot: 500 mgr. of enzytol again disturb the E.

Fourth dot: 100 mgr. of adrenalin restore it again.

Fifth dot: 100 mgr. of adrenalin p. L. breaks the equilibrium (adrenalin pulsation). (on the right of fig. 16 and on the left of fig. 17).

First dot fig. 17: 2 gr. of enzytol restores equilibrium.

Second dot: 1 gr. of enzytol again disturbs it (cholin pulsations).

Third dot: 4 tablets of ergamine p. L. restores the E.

Influence of trypaflavin on the sensibility of the tissues for potassium and Ur.

Trypaflavin, the dark red, inodorous powder which Benda had made for his chemotherapentic experiments on trypanosona, was also used for our experiments, in the same manner as that described for the former sensitizors. Here we also found a great influence on the upper and lower limit of KCl, also of Ur.; the minimum dose of the former being most influenced, approximately 25 % lower than usual. The tonus of the perfused hearts was considerably increased by trypaflavin which has a decided toxic action at about 150 mgr. p. L.

Date	Lower limit of KCl without trypaflavin	Upper limit of KCl without trypaflavin	Lower limit without trypaflavin	Upper limit without trypaflavin
25.1.27	80 mgr.	190 mgr.	62 mgr.	145 mgr.
3.2.27	120 ,,	270 ,,	80 ,,	240 ,,
12.2.27	95 ,,	220 ,,	82 ,,	200 ,,
21.2.27	60 ,,	165 ,,	50 ,,	145 ,,
23.2.27	75 ,,	150 ,,	50 ,,	120 ,,

The heart seems to hold on to trypaflavin very tenaciously, for even after hours of perfusion with inactive Ringer it still has the typical yellow-green tint.

Influence of trypaflavin on the K. ⇆ Ur. equilibrium.

Date	Equilibrium K ⇆ U in mgr. of K and U salt	E. broken by trypaflavin in mgr. p. L.	E. restored through addition of KCl in mgr. p. L.
4.3.27	450 KCl + 32 Ur. nitrate = 0	50 mgr.	50 mgr.
6.3.27	600 ,, + 40 ,, ,, = 0	100 ,,	80 ,,
7.3.27	400 ,, + 22 ,, ,, = 0	60 ,,	70 ,,
15.3.27	240 ,, + 15 ,, ,, = 0	50 ,,	100 ,,
21.3.27	360 ,, + 20 ,, ,, = 0	100 ,,	65 ,,
26.3.27	250 ,, + 18 ,, ,, = 0	50 ,,	40 ,,
3.4.27	300 ,, + 22 ,, ,, = 0	50 ,,	55 ,,
10.4.27	500 ,, + 32 ,, ,, = 0	100 ,,	90 ,,
16.4.27	450 ,, + 27 ,, ,, = 0	50 ,,	100 ,,
18.4.27	550 ,, + 35 ,, ,, = 0	50 ,,	80 ,,
20.4.27	280 ,, + 18 ,, ,, = 0	100 ,,	40 ,,
24.4.27	700 ,, + 45 ,, ,, = 0	100 ,,	125 ,,

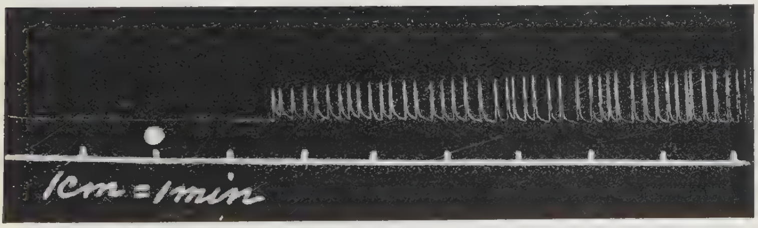


Fig. 18.

Equilibrium: 300 mgr. of KCl + 16 mgr. of Ur.nitrate = 0.

At the white spot 50 mgr. of Trypaflavin are added. The pulsations return. This is due to the sensitization of the tissues for uranium and potassium; that of the former being the stronger of the two.

SUMMARY.

paragraph I.

1. As a rule a larger dose of radioactive substances is necessary to entertain the heart automatism of winter — than of summer frogs.
2. Exceptions are seen so that we must always test the condition of the heart in question with potassium before beginning the experiment.
3. It is not improbable that the absence or decreased presence of hormones (adrenalin, cholin) is the cause of this difference in behaviour towards radioactive substance.
4. The heart of a summer frog may be considered as a sensitized heart.

paragraph III.

1. Inactive Ringer solution with adrenalin is not able to entertain the heart automatism; a suitable dose of radioactive element must be added.
2. Adrenalin has a sensitizing action on the organ for potassium rays.
3. The lower limit is more strongly sensitized than the upper limit.
4. Near the upper limit feeble, regular contractions precede the standstill.
5. After perfusion with inactive Ringer solution the contractions gradually reappear.
6. The contractions cease here later when perfused with potassium-free fluid without adrenalin, than in the case of hearts where no adrenalin has been used before.
7. Increase of the quantity of adrenalin has no apparent influence on the upper or lower limit.

paragraph IV.

1. Adrenalin has a sensitizing action on the organ which has lost its sensibility for the radioactive influence of uranium.
2. The lower limit is more influenced than the upper one.
3. The minimum quantity of adrenalin necessary for sensitization

for the elements potassium and uranium is approximately the same.

4. After perfusion with inactive Ringer solution (without adrenalin) the contractions gradually return.
5. The standstill of the uranium hearts appears later than if no adrenalin has been used before.
6. Increase of the adrenalin content has no visible influence on the upper and lower limit.

paragraph V.

1. Inactive Ringer solution with cholin is not able to entertain the heart action alone.
2. Cholin acts as a sensibilisator for the radioactive element potassium.
3. The lower limits are influenced most.
4. After perfusion with inactive Ringer solution (without cholin) a standstill appears later than if the heart had not been treated with cholin beforehand.
5. Cholin also sensitizes for larger potassium doses, but a greater quantity is needed.

paragraph VI.

1. Cholin has a slight sensitizing action on uranium.
2. The upper limits are slightly or not lowered.
3. After perfusion with inactive Ringer solution (without cholin) a standstill appears sooner than during the experiments with cholin and potassium and those with adrenalin and uranium.

paragraph VII.

1. Adrenalin is able to disturb the equilibrium potassium$\lesseqgtr$uranium, as the combination of uranium in the tissues becomes stronger than that of potassium (adrenalin-pulsations).
2. Cholin can restore the equilibrium as the potassium combination becomes stronger than that of uranium.
3. A larger dose of cholin again disturbs the equilibrium (cholin-pulsation).
4. If the equilibria are alternately restored and disturbed larger quantities of adrenalin and cholin are needed.

paragraph VIII.

1. After disturbing the equilibrium potassium $\lesseqgtr$ uranium through

adrenalin, (stronger uranium combination in the tissues; uranium-pulsation) this equilibrium can be restored with potassium and again disturbed by means of adrenalin etc.

2. We must constantly use larger quantities of these substances to alternately disturb and restore the equilibria.

paragraph IX.

1. After disturbing the equilibrium potassium $\leftrightarrows$ uranium through cholin (stronger potassium combination, potassium pulsation) it can be restored with uranium and again disturbed with cholin, etc.
2. Larger quantities of these substances are needed to alternatively disturb and restore the equilibria.

paragraph X.

1. Temperatures of 15°, 4° and 0° C. showed no noticeable difference in the course of the experiments.
2. The equilibria were not disturbed by the decrease in temperature.
3. At low temperatures hearts continued to beat at the lower limit.
4. If an equilibrium had been reached at zero the hearts ceased to beat if the temperature rose.

Paragraph XI.

1. Histamin sensitizes in a somewhat variable manner for potassium.
2. The upper limit is the least influenced.
3. After washing the hearts out with inactive Ringer solution they continued to beat for a long time, just a they did with adrenalin and in a lesser degree with cholin.
4. Perhaps this is due to the greater sensibility of the histamin hearts for potassium. (STREEF found that potassium is not held fast in the tissues through histamin).

paragraph XII.

1. Histamin sensitizes in a somewhat variable manner for uranium.
2. The sensitization for the upper limits is the weakest.
3. After perfusion with inactive Ringer a standstill appears later than in the case of hearts which have not been treated with histamin beforehand.
4. Under the influence of histamin uranium is maintained in the heart muscle longer than potassium, just as in the case of adrenalin.

paragraph XIII.

1. Histamin has not such an intense influence on the equilibrium potassium $\leq\!\!\geq$ uranium as was the case with adrenalin, and cholin.
2. The equilibrium disturbed by histamin can be revived by adding potassium, as the sensitization for uranium is greater than for potassium.
3. Larger quantities of histamin and potassium are needed each time respectively to disturb and restore the equilibria.

paragraph XIV.

1. Histamin sensitizes best for the alpha radiators (uranium). The equilibrium is shifted to the uranium side.
2. Cholin sensitizes best for the beta radiators (potassium). The equilibrium is shifted to the potassium side.
3. By adding both sensibilisators a new equilibrium may be obtained.
4. The contrast of histamin — cholin is not as great as that of adrenalin — cholin.

CLINICAL OLFACTOMETRY

BY

H. J. EYKMAN.

ABSTRACT OF HIS THESIS. Juli 5. 1927.

H. ZWAARDEMAKER and REUTER'S [1]) series of 9 olfactometrical cylinders each of which represents one of the 9 classes of Linnaeus was meant for clinical purposes, especially as the odorous substances can be easily recognized and the cylinders are always ready for use.

These representatives are:

1st class: Yellow wax;
2st class: aniseed-powder;
3st class: benzoe resin;
4st class: musk root (radix sumbril).
5st class: asa foetida;
6st class: a porcelain cylinder drenched in tar;
7st class: talcum, now capronic acid;
8st class: pulverized opium;
9st class: splinters of scatol wood!

One of these cylinders themselves (which have undergone many improvements), may be seen in fig. 1. The first 4 parts are the com-

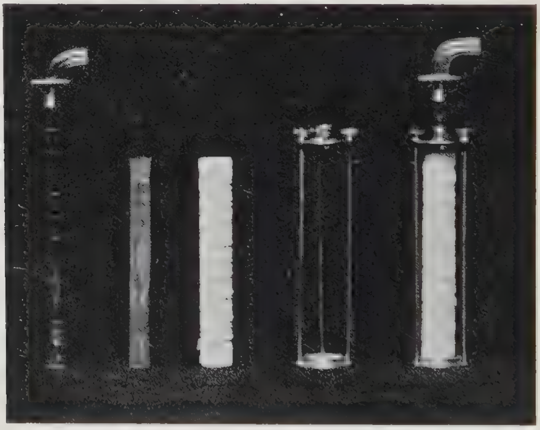


Fig. 1.

[1]) H. Zwaardemaker, Die Physiologie des Geruchs, Leipzig 1895, Anhang. p. 300.

ponents of the complete cylinder on the left. The innermost tube, bent at the end for sniffing up the odour is of glass and can be pushed in or pulled out at will, so that a smaller or larger portion of the nickel gauze tube, (round which many layers of filter paper have been wound, and which again is in contact with the odorous substance itself in the broad glass cylinder,) is exposed to the air which will pass through the nose; the whole cylinder is fixed in a lying position on a stand and can be moved by means of screws along a scale.

For a fuller description of the cylinders the reader is referred to the Physiologie des Geruchs by ZWAARDEMAKER, or to this article, also for the methods of filling the cylinders with the odorous substances.

These 9 solid substances used for the cylinders as well as those I have added have moreover the advantage that they can be kept for a very long time; (for instance the olfactometers which ZWAARDEMAKER made in 1895 with solid substances proved to be perfectly usable in 1927), but as the products especially of a vegetable nature obtained in commerce are of a variable consistency we must first accurately gauge each olfactometer before use by means of precision olfactometry.

The principle is, that a current of air of a given velocity passes over a measured odorous surface; so that by pulling the glass cylinder out or pushing it in we can rarefy the odour with air in a measured quantity. Fig. 2 shows us one of these cylinders.

Olfactometers. A is the cylinder containing the odorous substance, which can be pushed in and out along a m.M. scale behind the screen. (which shuts off any possible adherent odour).

B. is the air reservoir which is connected by means of a glass cock with the smelling tube of A. At the other end of B. a glass cock shuts the reservoir off from an aerodromometer C. which measures the velocity of the air current passing through A. and B. (The current, 100 cc per sec. is obtained by means of a water suction pump attached to C.).

In the centre of B. we see a small aperture which can be closed or opened and through which the observer smells.

It is best to allow the air current to pass through A and B for half a minute in order to obtain an equal division of the odorous particles.

As a few odorous substances adhere obstinately to the walls of the glass reservoir, the latter is encircled with nickel wire through which a weak current can be sent.

If we wish to cleanse the reservoir it is best to evacuate the air instead of only letting it pass through the reservoirs.

We can also use this evacuation of the air to determine the perceptible minimum of an odour. For this purpose we place a vacuum-

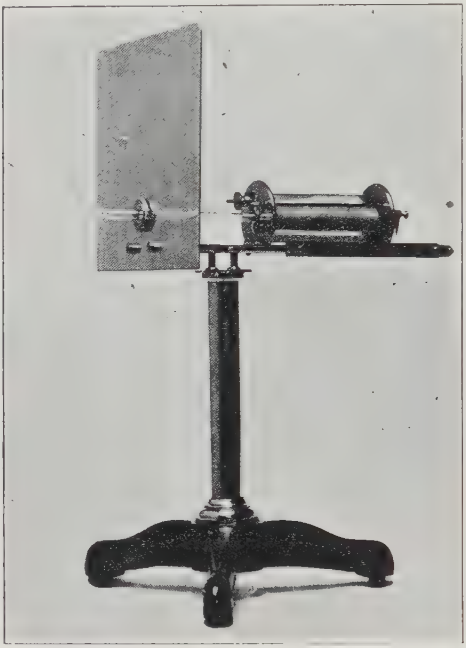


Fig. 2

meter between the water suction pump and the reservoir, which has first been gauged by means of a mercury barometer so that ce can read off the evacuation in cM. of mercury. By comparing the vacuummeter with the barometer we can arrive at any wished for evacuation in the reservoir. To find the perceptible minimum we can smell aft^· a certain evacuation and if an odour is still perceptible evacuate until we smell mothing. We can thus find a point at which the odour is only just perceptible. After each sniff we should rest for 2 minutes. We should do the experiments by each time pushing the magazine cylinder 1 cM. out and then determining, through evacuation, where the perceptible minumum lies for each move. Moves of less than 1 cM. give inaccurate observations. More than 7 cM. is also inaccurate as then the evacuation must be greater and eventual mistakes therefore doubled etc. Temperature should also be taken into account. We did series of experiments with all these solid odorous substances on diffe-

rent days — we determined which evacuation just gave a sense of odour and which just did not.

The first value we called the perceptible minimum. We must constantly clean the tube and reservoir by means of the water suction pump. We then take the average value of all the experiments. For each substance 3 series of experiments are done, each series of at least 6 different moves along the scale and different air evacuation; we noted the perceptible minimum and the number of olfactions which can be calculated from this for the whole cylinder, for instance for yellow wax; if the cylinder is pushed out 1 cM. and the air-evacuation = 5, the perceptible minimum therefore 0.2 cM., the number of olfactions for the whole cylinder (10 cM.) is 50.

Results:

1st class. Yellow wax.

1st series.	perceptible minimum 0.19 cM.;	number of olfactions	56
2nd „	„ „ 0.19 „	„ „ „	53
3rd „	„ „ 0.22 „	„ „ „	49
average of the three series	0.20 cM.		53 olfactions.

2nd class. Aniseed powder (several layers of filter paper).

1st series.	perceptible min. 0.0008 cM.;	number of olfactions.	12
2nd „	„ „ 0.0008 „	„ „ „	12.5
3rd „	„ „ 0.0008 „	„ „ „	12.9
average of the three series	0.0008 cM.		12.470 olfactions.

3rd class. Benzoë resin. (smells of vanilla).

1st series.	perceptible minimum 0.163 cM.;	number of olfactions	64
2nd „	„ „ 0.157 „	„ „ „	59
3rd „	„ „ 0.125 „	„ „ „	81
average of the three series	0.146 cM.		66 olfactions.

4th class. artificiel musk. 1 : 100.000 in myristinic acid.

1st series.	perceptible minimum 0.32 cM.;	number of olfactions	31
2nd „	„ „ 0.38 „	„ „	27
3rd „	„ „ 0.35 „	„ „	31
average of the three series	0.35 cM.		

5th class. asa foetida 1 : 100 in dammar resin (smells of onions) several layers of filter paper.

1st series perceptible minimum	0.031 cM.;	number of olfactions	372
2nd „ „ „	0.04 „	„ „ „	241
3rd „ „ „	0.05 „	„ „ „	200
average	0.04		217

6th class. tarred porcelain cylinder.

1st series perceptible min.	0.00085 cM.;	number of olfactions	11.750
2nd „ „ „	0.0008 „	„ „	12.300
3rd „ „ „	0.0008 „	„ „	12.600
average	0.0008 cM.;		12.200

7th class. capronic acid 1 : 100 in myristinic acid (several layers of filter paper).

1st series perceptible minimum	0.10 cM.;	number of olfactions	108
2nd „ „ „	0.09 „	„ „ „	107
3rd „ „ „	0.09 „	„ „ „	158
average	0.09 cM.		120

8th class. opium powder (smells musty) several layers of filter paper.

1st series perceptible minimum	0.015 cM.;	number of olfactions	750
2nd „ „ „	0.011 „	„ „ „	950
3rd „ „ „	0.009 „	„ „ „	1060
average	0.012 cM.		907

9th class. scatol wood (several layers of filter paper).

1st series perceptible minimum	0.0018 cM.;	number of olfactions	5600
2nd „ „ „	0.0016 „	„ „ „	6350
3rd „ „ „	0.0015 „	„ „ „	6680
average of the series	0.0016 cM.		6210

These results do not differ much from those found by ZWAARDEMAKER and REUTER; they are at any rate, of the same order. If we now run through the whole series quickly with a patient we can note differences in sharpness of scent for the various qualities. (9 classes).

Appendix.

Olfactometers with one layer of filterpaper — these were used for a second series of experiments with all the substances for which we

had first used several layers of filter paper round the nickel gauze in the cylinder. This we did to ascertain whether the paper had any influence on the adsorption of the particles. — One layer of paper was used for aniseed powder, asa foetida 1 : 100, in dammar resin, opium powder and scatol wood, while for artificial musk. 1 : 100.000 in myristinic acid and capronic acid 1 : 100 in myristinic acid we used cylinders with only nickel gauze. We again did experiments in the above described manner with each substance — 3 series, each of 6 observations of the percept. min. with the cylinder pushed out from 1 to 6 cM.

The values found are:

aniseed poeder. 1 layer of filter paper. temp. 20°—21° C.			
average of the 3 series	0.008 cM.	12.800	olfactions
artifical musk. 1 : 100.000 in myristinic acid (without paper) 13°—15° C.			
average	0.33 cM.	30.8	olfactions
asa foetida. 1 : 100 in dammar resin. (1 layer of paper) 13°—15° C.			
average	0.05 cM.	196	olfactions
opium powder. (1 layer of paper) 18°—19° C.			
average	0.012 cM.	850	olfactions
scatol wood. (1 layer of paper) 20°—21° C.			
average	0.0014 cM.	6900	olfactions.

If we compare these values with the former ones (with several layers of paper) we see there is very little difference. We also see from this that the differences in value found by ZWAARDEMAKER and REUTER lie in the sort of odorous substance and not in the paper used.

Experiments with three — phase systems.

It is sometimes necessary to use a finer method with pure, chemically defined substances, so that cases in one hospital may be compared to those in another. The vegetable substances in solid olfactometers do not admit of such comparisons as their origin varies. We must also use such finer methods to test our own olfactory organ. In the case of hyposmias we can calculate the values found in standard odours. Such standard values have often been determined for aqueous and paraffine solutions and also for the three phase system. [1])

Magazine cylinders with fluid contents can be filled with a certain

[1]) Abderhalden. Handbuch V. 7. page 503.

percentage of the odour or else founded on the three phase system, in which 3 phases are mutually in equilibrium:

a). a solid phase or else a fluid phase which does not mix with the other fluid phase,

b). a fluid phase, the quantity of which is the largest of the 3, and which corresponds to the solvent of the substance dissolved in a certain percentage,

c). a gas phase which is both in the air bubble of the mantle and in the mazes of the nickel gauze, surrounding the smelling tube.

For phase *b.* we must use an inodorous substance, for instance: water, glycerine, paraffinum liquidum. We prefer water, although it has the disadvantage that the cylinders can only be kept for about a week without losing their strength.

This three-phase system is used as a supplementary test just as in ophthalmology the spectral examination of colour blindness is used as a supplement to the tables of Schilling. — If a three phase system is left to itself for a short time the three components air, solvent and odorous substance will have come to a state of equilibrium. As soon as the cylinder is pushed out and a current of air is produced the equilibrium is broken and the velocity with which such an odour is mixed with the air depends on the tension of the odorous substance in the fluid phase. By pushing in the cylinder again between each experiment we return to the equilibrium so that each observation is made under the same circumstances, if the temperature remains the same.

The cylinders used are the same as those described for the solid olfactometers. (fig. 2).

An advantage of this method is that we are not dependant on the humidity of the air, which is of so much influence in other systems. The substances used were:

I.	aethylpropionate	water	
I.	aethylbutyrate	,,	smells of ananas
II.	camphor	,,	
III.	terpineol	,,	,, ,, elder blossoms
IV.	artificial musk.	,,	
V.	carbondisulfide	,,	,, ,, onions
VI.	guajacol	,,	,, ,, tar
VII.	capronic acid.	,,	,, ,, rancid
VIII.	chinoline	,,	smells musty
IX.	scatol	,,	,, of faeces

We also did three series of experiments with each substance and took the average; these experiments were done on different days with

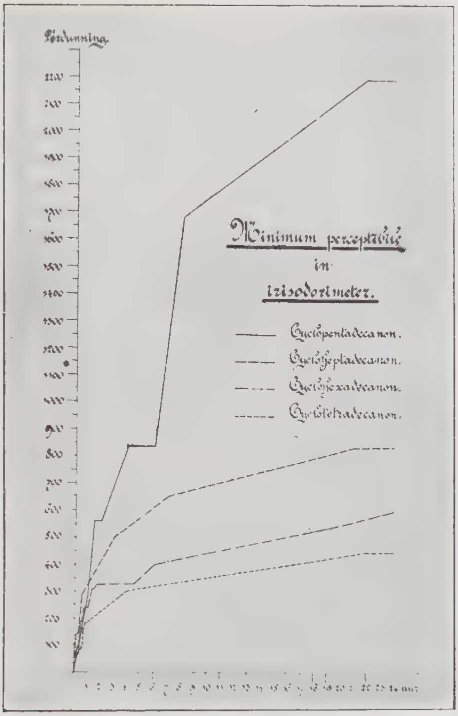


Fig. 3.

10 days interval, so that we could notice whether phases lost any of their strength. The following values were found:

			perceptible minimum (average)
aethylbutyrate	water	average	0.03 cM.
camphor	„	„	0.071 „
terpineol	„	„	0.01 „
artificial musk.	„	„	0.06 „
carbondisulfide	„	„	0.18 „
guajacol	„	„	0.0048 „
capronic acid.	„	„	0.091 „
chinoline	„	„	0.0022 „
scatol	„	„	0.092 „

These values, with exception of guajacol, do not differ much from those found by ZWAARDEMAKER.

Let us compare the classes of the substances of the three phase system with those of the solid olfactometers.

For artifical musk the value of the three phase system is approximately $\frac{1^{th}}{6}$ of that of the solid olfactometer, this is partially due to the difference in concentration and also to the odour of myristinic acid which increases the perceptible minimum of artifical musk. The values in class 5, 6 and 7 do not differ much, the odours are related in quality. For scatol the olfactory stimulus is 100 times weaker in the three phase system than in the solid subtance. This is the same for the second class. In the first, third and eighth class the threshold values of the three phase system are approximately $\frac{1^{th}}{10}$ of solid substances. The substances in the three phase system are of an order which does not differ much, as regards intensity ,from the solid odorous substances.

We also tried whether cyclic keton compouds which have an odour of musk could be used instead of musk, but found that they were not suited for clinical purposes as they do not dissolve in water, only myristinic acid can be used for our purposes in the solid olfactometers and this gives off too strong an odour itself so that the musklike odour of the ketons is lost.

Chapter III.

Clinical application.

Indications for clinical olfactometry are anosmia and hyposmia. These are divided into:

1.). respiratory,

2). gustatory,

3). essential and

4). intra cranial anosmia.

The first two have in common an intact olfactory organ, but the entrance or outlet is blocked, in the case of the respiratory anosmia this obstacle lies between the entrance of the nose and the olfactory mucosa, such as inflammatory processes of the mucous membrane, the sinus, septum and concha abnormalities, polyps, tumors etc. Destruction of the external nose, and paralysis of the facial nerve can also cause hyposmia, as the patient loses the powder of sniffing.

The gustatory anosmia is caused by an occlusion to the side of the choanae so that the respiration which gives the impression of scent while eating does not take place through the nose.

The essential anosmia takes place through an incapability of ab-

sorbing the odorous substances in the nasal mucosa, for instance after influenza, in the case of rhinitis, ozaena, pharyngitis, adenoid vegetations, etc. These inosmias are generally bilateral, constant and total. Further we have toxic anosmias, such as with aether, cocaine, morphine, smoking, etc.; perhaps the senile anosmia is also an essential one.

The intracranial anosmias are almost entirely neurological; these can arise after a lesion of the olfactory nerve, through a bullet, basal tumor, basal meningitis, vasal syphilis, hydrocephalus, either directly or indirectly. These anosmias are generally bilateral and total. Tabes can sometimes cause a partial anosmia. Diseases in the neighbourhood of the olfactory centre can also cause such an anosmia. Hysteria can cause anosmia which can be bi — or unilateral.

Mode of examination.

1. The patient should be questioned as to former rhinitis or sinusitis, difficulties with breathing etc.; influenza, toxaemias and symptoms which point to neurotopical abnormalities.
2. Determination of the breath spots to discover asymmetry.
3. Anterior and posterior rhinoscopy to look for occlusions of the airpassages leading to the nasal mucous membrane.
4. Examination with the cylinders with solid odorous substances; we should start from the minimum perceptible and proceed to the maximum in order to avoid fatigue, If the odour is known to the patient he will note it sooner, but there will be more chance of an after-odour, and, according to some people, of odour-illusions. Between each experiment we should wait 2 minutes as fatigue for a certain odour also incurs fatigue, though in a lesser degree, for other odours.
5. If we wish to obtain still more accurate data of the sharpness of scent we can use the magazine cylinders with the three-phase system, in which case the values found for the patient's sharpness of scent can be relatively expressed in the standard values of these chemically defined odours.
6. For accurate results we ought to repeat the experiments on differente days.
   a). In order to be independant of variations in humidity and temperature.
   b). as the sharpness of scent varies daily as a result of changes in the swelling of the mucous membrane in the pars respiratoria and the oscillations in secretion of the same.

The variations are seen within physiological limits.

Olfactometers for special tests.

Tests for workmen in the Public Works service such as gasfitters, policemen, etc. who should be able to recognize gas, gin, petroleum, etc. may be drawn up in the following manner:

Gin should belong to the first class of odours, petroleum to the sixth class, and gas to the fifth, so that we must make extra olfactometers for these classes.

An old piece of gas pipe of 10 cM. length lined with one layer of filter paper and nickel gauze and then fixed into the main supply in a building for a few days is excellent, we have, however, to determine the olfactions for each tube before use as no tube is the same.

For the petroleum olfactometer we used a three phase system by filling a magazine cylinder with water to which we added a few c.c. of petroleum. This kept good for a long time.

The gin was put into a magazine cylinder with equal parts of glycerine with which it is easily mixed — this olfactometer can also be kept for some time.

We made three series of experiments with each of these odours with different dilutions. The results are:

petroleum-water L.

1st	series	minimum	perceptible	0.81 cM.
2nd	„	„	„	0.8 „
3rd	„	„	„	0.75 „
			average	0.78 cM.

gin-glycerine (equal parts).

1st	series	minimum	perceptible	0.41 cM.
2nd	„	„	„	0.4 „
3rd	„	„	„	0.47 „
			average	0.43 cM.

gas-pipe (after having been used for several days).

1st	series	minimum	perceptible	0.14 cM.
2nd	„	„	„	0.13 „
3rd	„	„	„	0.14 „
			average	0.14 cM.

SUMMARY.

From the foregoing we may draw the conclusions that: for clinical olfactometry we can use:

1). The series of nine solid substances of ZWAARDEMAKER and REUTER with a few alterations to obtain an idea of the condition of the olfactory organ.

The substances when prepared in the manner described can be kept ready for clinical use for years and retain their constant intensity. The tests can be readly done with them and the patients can easily detect the quality. We must determine the intensity of each of these nine olfactometers once and for all for a normal olfactory organ by means of the precision olfactometer.

2). The series of 9 odorous substances of a pure and simple chemical construction in three phase systems in order to determine the power of scent accurately.

These odorous substances give in the seventh class results of the same order of intensity as the results of the solid olfactometers; also in the fourth, fifth and sixth class we find results in which the order of intensity for the three phase systems and the solid odorous substances do not differ very much.

For the other classes the values of the three phase systems and solid odorous substances are of different orders. For this method of examination preparation in a laboratory is needed. The tests exact much more energy from the patient in order to recognize the odour; this energy can, however, be reduced by commencing with the method of solid odorous substances. The stimuli used in this last method can be reproduced at any time, both as regards quality and intensity.

We have added an examination of a few odours which are of value for special tests — this in connection with a discussion at the meeting of the oto-rhino-laryngological Society. These substances are: gin, petroleum and gas.

In all the foregoing experiments we used artificial musk. as a representative of the fourth class both in the solid and chemically defined series of odours instead of muscon, as the former is far more soluble in water and myristinic acid.

The absolute intensity of odour of artificial musk. when determined in the air at the threshold value is approximately the same as of muscon. Both substances have their perceptible minimum approximately at 1×10^{-12} Gr. per cc. of air.

The examination of the cyclic keton compounds which smell of musk. showed that their intensity increases with their number of C. atoms up to C_{18}.

SENSITIZATION OF THE HEART FOR EXTERNAL RADIOACTIVE RADIATION.

BY C. A. T. ENGELMAN.

ABSTRACT OF HIS THESIS Oct. 25. 1927.

The apparatus used and the methods followed were the same as those generally used for perfusion experiments in this laboratory. The experiments on sensitization should be done with very weak radioactive preparations which do not revive the automatism by themselves. The threshold value of the radiation necessary for such a revival can be calculated by multiplying the strength of the preparation with the duration of the latent period (which again depends on the individuality of the heart, the period of waiting, and to a certain extent, the strength of the preparation).

The result of my first experiments will be seen in the following table. The frog's hearts were radiated with 3 weak radium preparations and when the threshold value had been found the action of sensitizing substances on this threshold value was determined. The latent period was on an average 20 min., which was in most cases approximately equal to the time of waiting. This symmetry in the graphs also struck us in all the following experiments.

The threshold value of this first series must be:

$0{,}8 \times {}^1/_3 = 0{,}27$ mgr. hours.

Table I.

10 frogs' hearts radiated with 0,1 + 0,3 + 0,4 mgr. of radium.

Date	Time of waiting	Latent period	Revival		Remarks
			Quality	Duration	
21 Dec.	12 min.	60 min.	Groups	10 min.	Lat. period > time of waiting
22 „	$7^1/_2$ „	6 „	„	243 „	„ „ < „ „ „
23 „	$25^1/_2$ „	—	—	—	no revival
28 „	42 „	6 „	Groups	315 „	Lat. period < time of waiting
29 „	$10^1/_2$ „	9 „	„	180 „	„ „ < „ „ „
7 Jan.	21 „	24 „	„	not continued	„ „ > „ „ „
7 „	21 „	$13^1/_2$ „	„	„	„ „ < „ „ „
8 „	15 „	28 „	„	afterwards 5 min. continual	„ „ > „ „ „
8 „	12 „	$2^1/_2$ „	„	not continued	„ „ > „ „ „
10 „	42 „	27 „	„	400 min.	„ „ < „ „ „
average	20 min.	20 min.		182 min.	3 × lat. period > time of waiting 6 × „ „ < „ „

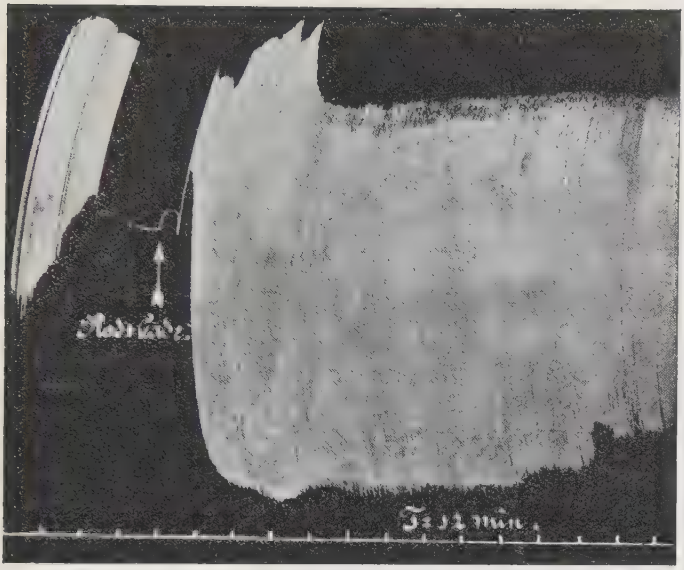


Fig. 1.

Frog's heart radiated with 0,1 + 0,3 + 0.4 mgr. of radium, with addition of 0.008 mgr. of l. adrenaline p. L.

We then tried the sensitizing influence of l. adrenaline; for the results see fig 2 and 3 and table II.

We see from table II that the sensitizing influence of l. adrenaline is very distinct here also; the quality and duration of the revival is evidently much improved; the sensitizing action did not express itself in a decrease of the latent period, which is curious. We also did several control experiments to make sure that l. adrenaline alone gave no revival.

As we had formerly seen that adrenaline could reduce the minimum potassium dose to half of the original one without disturbing the automatism we also tried what the result was for *external* radiation, and found that the strongest of my radium preparations (0.4 mgr.) which had, without sensitizor given a revival in 50 % of the cases now showed a splendid return of the beats with adrenaline in every case. (0.007 mgr. of adrenaline).

See fig. 2.

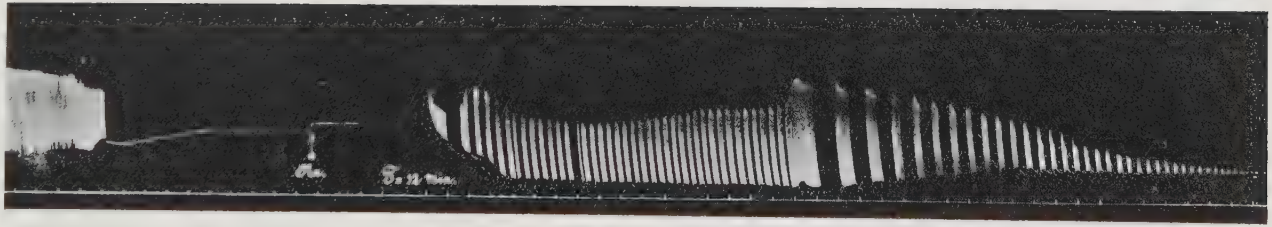


Fig. 2.

Frog's heart radiated externally with 0,1 + 0,3 + 0,4 mgr. of radium with additon of 0,007 mgr, of l. adrenaline p. L.

Table II.

10 Frogs' hearts radiated with 0,1 + 0,3 + 0,4 mgr. of Radium with addition of l.

Adrenaline in increasing doses.

Date	Dose of adren:	Time of waiting	Latent period	Revival		Comparison of lat. period and time of waiting
				Duration	Quality	
11 Jan.	0.001 mgr.	12 min.	21 min.	Groups	186 min.	Lat. per. > time of waiting
11 „	0.002 „	42 „	18 „	„	132 „	„ „ < „ „ „
12 „	0.003 „	20½ „	24 „	„	48 „	„ „ > „ „ „
12 „	0.004 „	39 „	27 „	„	144 „	„ „ < „ „ „
12 „	0.005 „	14½ „	246 „	„	720 „	„ „ > „ „ „
13 „	0.006 „	36 „	32½ „	„	336 „	„ „ < „ „ „
14 „	0.007 „	13 „	3½ „	„	120 „	„ „ < „ „ „
14 „	0.007 „	114 „	63½ „	„	480 „	„ „ < „ „ „
15 „	0.008 „	20½ „	6 „	Continual first, groups afterwards.	468 „	„ „ < „ „ „
17 „	0.008 „	60 „	36 „	Continual	768 „	„ „ < „ „ „
Average		37 min.	46 min.		340 min.	3 × lat. per. > time of waiting 7 × „ „ < „ „

It is a well know fact that synthetic adrenaline, just as so many other organic substances consists of 2 optical modifications which each have a different physiological action. The l. adrenaline (synthetic) has the same action as the natural product. The right adrenaline has a 12 to 15 times weaker action. Qualitatively, however, no difference in action of the two isomeres has been noticed, except the fact which ZWAARDEMAKER found that r. adrenaline in contrast to l. adrenaline shifted the equilibria potassium $\leftrightarrows$ uranium to the potassium side. Uranium had to be added to restore the equilibrium.

I also tried to find the influence of d. adrenaline as a sensitizor for my radium preparations, and also started with the same quantity I had used for my perfusion experiments, namely 0.007 mgr. p. L., without obtaining any results. Higher doses generally gave a revival however. See Table V.

Table V.

11 frog's hearts radiated with 0.4 mgr. of radium + d. Adrenaline.

Date	Time of waiting	Lat. per.	Revival		Duration	d. adrenaline in mgr. p. L.
			Result	Quality		
						0.007
27 Jan.	64 min.	—	—	—	—	0.014
28 ,,	16 ,,	6 min.	+	Very weak	9 hours	0.028
28 ,,	10 ,,	18 ,,	+	weak	12 ,,	0.056
29 ,,	66 ,,	36 ,,	+	,,	7 ,,	0.020
29 ,,	21 ,,	27 ,,	+	,,	3½ ,,	0.017
31 ,,	15 ,,	36 ,,	+	,,	> 2 ,,	0.017
2 Febr.	45 ,,	12 ,,	+	Vigorous	> 1½ ,,	0.017
22 ,,	92 ,,	24 ,,	+	,,	6½ ,,	0.007
23 ,,	54 ,,	48 ,,	+	,,	5½ ,,	0.007
25 ,,	12 ,,		—	—	—	0.007
28 ,,	54 ,,	16 ,,	+	,,	12 ,,	0.007
						0.007
Average	41.1 min.	24.8 min.	82% +	4 vigorous 5 weak 2 negative		

A summary of the results obtained from both series (l. and d. adrenaline) shows the following: It must be remembered that the weaker Ra. preparation had been used with l. adrenaline and the stronger with d. adrenaline, so that we see that l. adrenaline has a much stronger sensitizing action than d. adrenaline.

0.1 mgr. of Ra + l.		Suprarenin	0.3 mgr. of Ra + d		Suprarenin
6 cases	Decidedly	Positive	4 cases	Decidedly	Positive
2 ,,	Slightly	,,	1 ,,	Slightly	,,
2 ,,	Negative		2 ,,	Doubtful	
			3 ,,	Negative	

Sensitization of the heart for potassium rays.

Polonium as an alpha radiator had next to be examined; (small strips of sheetcopper which have been galvanoplastically covered with a layer of polonium, from BUCHLER in Brunswick). 140 days after the preparation has been made its power has been reduced to

one half of the original. This decrease in power is greatly hastened by splashes made through perfusion. The first experiments done by ZWAARDEMAKER with polonium were faivly satisfactory, VOORSTAD later on in 1923 obtained better results, and still later (1926) ZWAARDEMAKER obtained splendid revivals with this element; the two latter series of experiments were done with a weaker preparation. I now did experiments with polonium and adrenaline as a sensitizor and found that here adrenaline has a very distinct sensitizing action but just the opposite to the Ra. sensitization as d. adrenaline has a far stronger action than l. adrenaline.

See fig. 3 and 4 and Table VII.

Fig. 3.
Frog's heart radiated with a polonium preparation with addition of 0,07 mgr. of l. adrenaline p. L.

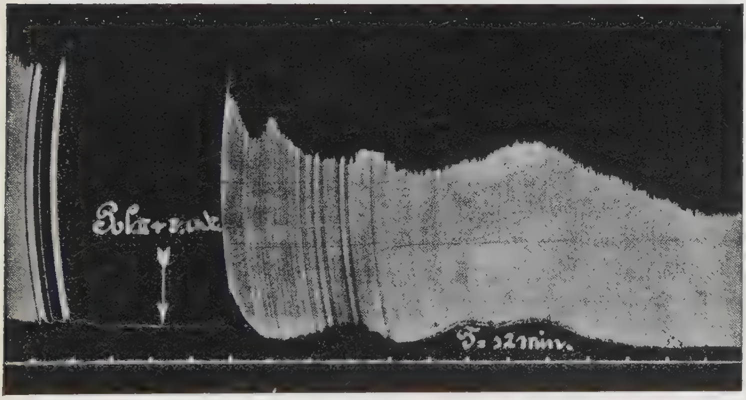


Fig. 4.
Frog's heart radiated with a polonium preparation with addition of d. adrenaline 0,007 mgr. p. L.

Table VII.

A. Polonium radiation
l. adrenaline 0.007 Mgr.

Date	Pol.	Time of waiting	Lat. per.	Result	Nature
February					
4	II	24 min.	6 min.	+	weak
4	III	30 „	16 „	+	moderate
5	III	27 „	42 „	+	weak
11	II	36 „	30 „	+	moderate
12	II			—	
14	III			—	
16	II	34 „	27 „	+	weak
17	III	30 „	108 „	+	weak
19	II			—	
23	III	36 „	18 „	+	moderate
	5 × II 5 × III	30½ min.	35 min.		

B. Polonium radiation
d. adrenaline 0.007 Mgr.

Date	Pol.	Time of waiting	Lat. per.	Result	Nature
February					
4	II	20 min.	192 min.	+	weak
5	II	18 „	16 „	+	decided
7	II	32 „	39 „	+	weak
8	I	30 „	27 „	+	moderate
8	III	26 „	44 „	+	„
12	III	33 „	42 „	+	decided
14	II	39 „	6 „	+	„
17	II	27 „	24 „	+	„
19	III	48 „	40 „	+	weak
21	III			—	
	5 × II 4 × III 1 × I	30 min.	48 min.		

C. Control experiments
Polonium without adrenaline

Date	Pol.	Time of waiting	Lat. per.	Result	Nature
February					
4	I	56 min.	32 min.	+	moderate
4	II			—	
7	I			—	
7	III			—	
8	II			—	
11	I	20 „	20 „	+	decided
12	I			—	
14	I	20 „	20 „	+	moderate
15	I			—	
16	I			—	
	7 × I 2 × II 1 × III	36 min.	24 min.		

Sensitization through fluoresceine and eosine.

I applied external Ra-radiation to a number of hearts (0.4 mgr. of Ra.) and at the same time 100 mgr. of non-toxic fluoresceïneas natricus p. L. and found a distinct sensitization for the beta rays. All my experiment with eosine were negative, however, though STREEF had found a decided sensitizing influence during internal radiation, for beta rays more than for alpha rays.

Sensitizing influence of Trypaflavine.

Trypaflavine is a chemical product made by BENDA in his chemotherapeutical experiments on trypanosoma diseases. It was NIJHUIS (skin specialist) who first tried this as a sensitizor in his perfusion experiments. I also tried this preparation and found, that if we remained below the toxic dose (150 mgr. p. L.) a decided sensitizing influence could be seen for beta rays.

See *Fig. 5*.

(frog's heart radiated with 0.4 mgr. of Radium with addition of 50 mgr. of trypaflavine p. L.)

The action of internal radiation (perfusion experiments) with sensitizors must be a superficial one.

Sensitizors act in various ways upon the organs. Adrenaline, fluoresceine, choline and eosine change the adsorption of the radioactive atoms on the surface of the cells. Other sensitizors have the character of cytolysines, cytolysis being a superficial action, just as the former. During external radiation the radioactive particles penetrate much further into the tissues and the action of the sensitizors is,

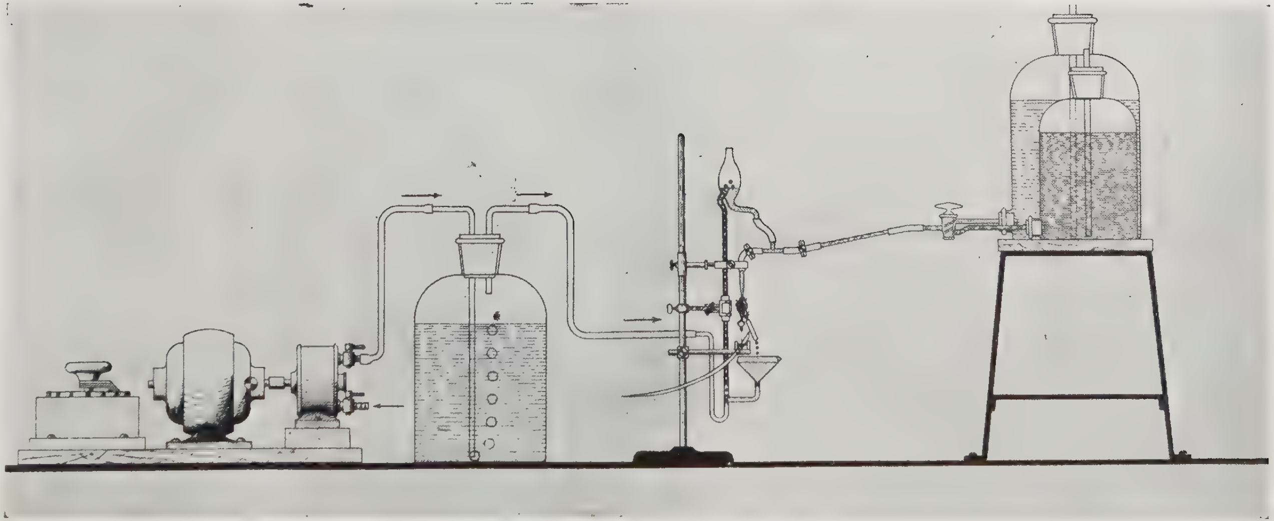


Fig. 6. (Apparatus for circulatory perfusion. For particulers see Aron's article).

according to ZWAARDEMAKER's latest conception, due to the activation of a chemical process by means of the free carriers; a radio-chemical process. In a large quantity of experiments the existence of a substance which can activate the heart when radiated was found. (ZWAARDEMAKER [1]) and ARONS, [2]) DEMOOR, [3]) L. HABERLANDT [4])).

These experiments were done with circulatory perfusion, so that no fluid was lost, but was constantly pumped up again to perfuse the same or another heart. For results see ARONS' Thesis.

These substances which are activated by radiation are called automatines and the mother substance automatinogen. Beta radiation gives beta-automatine and alpha radiation, alpha-automatine. Frog's hearts are less suitable for the circulatory perfusion than eels' hearts, I therefore used the latter for my experiments, which were done to find out the effect of the sensitizors on these automatines. Tables VIII A and VIII B show the results, the first without adrenaline,

Table VIII A.

Radiation in circulation from 0.3 or 0.4 mgr. of radium.

Without adrenaline		Eels' hearts			Revival during		
Date	Ra.	Time of waiting	Lat. per	Result	First $2^1/_2$ hours.	Secound $2^1/_2$ hours.	Third $2^1/_2$ hours.
31 May	0.4	12	132	+	Small groups		
31 „	0.3			—			
2 June	0.3	104	194	+	Small groups	Small groups	Small groups
4 „	0.3	60	204	+	Continual	Small groups	Small groups
7 „	0.3	(120)	(504)	?			
9 „	0.4	32	72	+	Continual	Continual	Continual
Average		52	150	66% +			

[1]) H. Zwaardemaker, Ned. Tijdschr. v, Geneesk. 25 Juni 1927.
[2]) Ph. Arons, Hartautomatinen, Dissertatie, Utrecht 5 Juli 1927.
[3]) J. Demoor, Arch. int. de Physiol. Tome 20-23. 1922-24.
[4]) L. Haberlandt, Klin. Wochenschr. 1924.

Table VIII B.

Radiation in circulation from 0.3 or 0.4 mgr. of radium.

With. l. adrenaline 0.007 Mgr. p. L.					Revival during		
Date	Ra	Time of waiting	Lat. per.	Result	First $2^1/_2$ hour	Secound $2^1/_2$ hour	Third $2^1/_2$ hour
1 June	0.3	66	216	+	Some large groups	Continual	Smail groups
1 „	0.4			—			
3 „	0.3	120	216	+	Almost continual	Continual	Continual
3 „	0.4	64	32	+	Continual	Small groups	Continual
4 „	0.4	20	56	+	Small groups	Small groups	
7 „	0.4	(122)	(544)	?			Small groups
9 „	0.3	72	60	+	Large groups	Continual	Continual
Average		68	104	70% +			

We see here that the addition of adrenaline gives very little better results than radiation without this substance.

Secondly we see that the latent period was in both series longer than the time of waiting. The time of waiting is always longer in circulatory perfusion experiments than in the ordinary ones as we first have to regulate the speed of circulation and then have to put fresh fluid in once or twice before we begin to radiate. Adrenaline gave no improvement.

Thirdly: if we compare the numerical result of these experiments we see a slight advantage on the side of the circulatory experiments, 66 % show a revival in the latter, and 40 to 50 % in the ordinary perfusion. Radium radiation below the threshold gives a better revival in the circulating than in the ordinary perfusion experiments, while a stronger radiation showed just the opposite, so that we may consider this a confirmation of ZWAARDEMAKER's and ARONS' conception that any more violent radiation damages the heart muscles and generates substances which have an inhibitory action. During weaker radiation its influence is slighter while in ordinary perfusion experiments in which the fluid runs away this substance is washed out. We saw no apparent influence of adrenaline in these circulating experi-

ments, so that we have no answer to the question whether the sensitization acts immediately on the radiation or via automatine. It is possible that the above substance has been influenced by the adrenaline so that its inhibitory action is intensified.

Sensitization and automatine fluids.

I was, therefore, curious to see whether adrenaline would show its sensitizing action if it was applied to a fresh, non radiated heart together with a „radiation substance".

ARONS had seen that these radiation substances gave a better restoration of the automatism in circulatory experiments than radiation itself and concluded that the inhibitory substances had become inactive in 24 hours time.

I did my experiments in the following manner:

An eel's heart was radiated with 2 strong Ra-preparations while being perfused with a constantly circulating fluid. Next day, when a certain amount of automatine had been developped in the fluid the whole amount was centrifuged and divided into parts. The first half was diluted with an equal part of ordinary potassium-free Ringer; the other with the same Ringer to which so much l. adrenaline per L. had been added that the diluted fluid just contained 0.007 mgr. p. L. Both fluids were, each separately, used to perfuse a heart which had come to a standstill through being perfused with potassium-free Ringer. Both results were compared.

The results of the 12 experiments will be seen in Table X.

Without any doubt all the hearts treated with adrenaline gave a far better revival than without. Fig. 7 and 8 show 2 of the results. See also Table X.

Fig. 7.

Eel's heart perfused by means of a circulation apparatus with „automatine" fluid without adrenaline.

Table X. *Radium radiation fluid with automatine. (Dilution 1 to 2).*

Without adrenaline					Without adreline				
Date	Time of waiting	Lat. per.	Result	Revival	Date	Time of waiting	Lat. per.	Result	Revival
24 June	168	336	Weak	Series of isolated contractions	24 June	72	30	Strong	16 hours continual pulsation
25 „	90	6	Strong	6 continual 5 h. standstill 9 hours	25 „	36	264	„	16 hours continual pulsation
28 „	(46)	(648)	?	Continual	28 „	84	360	„	12 hours continual pulsation
29 „	—	—	—	— —	29 „	162	18	„	12 hours continual pulsation
30 „	72	300	Weak	Series of isolated contractions	30 „	108	24	„	$6^1/_2$ hours continual pulsation
1 July	72	96	Weak	Series of isolated contractions	1 July	69	336	„	12 hours continual pulsation
Average	100	185	4 weak 1 ? 1 —	Only one gave continual pulsation		93	172	6 Strong	all 6 gave continual pulsation

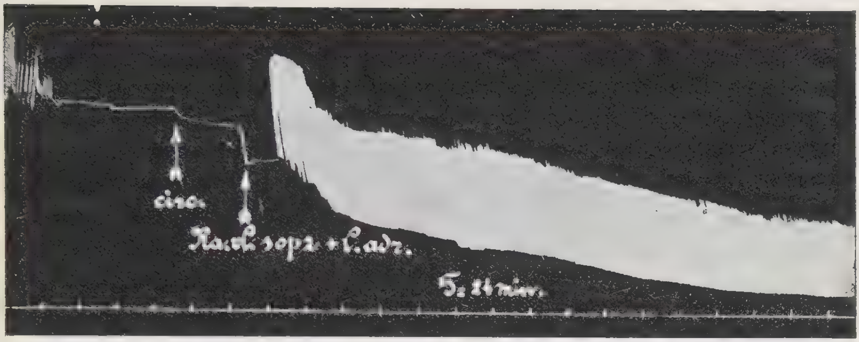


Fig. 8.

Eel's heart perfused in the same manner with „automatine" fluid with the addition of adrenaline 0,007 mgr. p. L.

We also tried to find the automatine threshold, the quantity which was just not able to make the heart beat — if addition of adrenaline then gave a positive result we should have obtained a still better proof of the influence of adrenaline on automatine. The results of these experiments were so variable that we dit not dare to draw conclusions. One cannot dose the antomatine properly as one does not know the quantity one has in the fluid. Moreover we do not know whether adrenaline perhaps acts on the inhibitory substance as well as on the automatine itself. We therefore heated the radiation fluid for 20 min. to 53° C. as DEMOOR had found that his „substances actives" were then greatly increased in action, probably due to destruction of inhibitory substances, (ZWAARDEMAKER and ARONS even heated up to 70° and 80° without injuring the automatine itself,) but lack of time prevented me doing sufficient experiments to allow a conclusion to be drawn. This was also the case with the influence of adrenaline on the frequency. —

The experiments I did were certainly all positive in this direction, thus helping to confirm ZWAARDEMAKER and ZEEHUISEN's theory that, if the quantity of automatine increased, the frequency also rose within physiological limits. Probably more experiments in this direction would help to solve this interesting problem.

CONCLUSIONS.

How must we imagine that the sensitizing substances act? We are struck by a constantly recurring phenomenon both in the circulatory

perfusion experiments and in the ordinary ones in which the fluid is allowed to run away: the latency is not influenced by the addition of adrenaline. The latent period must be considered, according to the automatine theory, as the period from the beginning of the radiation to the moment in which the lacking quantity of automatine is formed; has diffused through the tissue to the nodus and has been absorbed there sufficiently to arouse the first contraction. The adrenaline therefore, evidently does not influence this diffusion and also not the formation of automatine out of automatinogen; it can also not hasten the adsorption to the nodal tissue, otherwise the latent period must be shortened. Evidently adrenaline has some chemical action on the automatines, for l. and r. adrenaline act differently. According to ZWAARDEMAKER and ARONS' theory beta rays form a beta automatine and alpha rays alpha automatine, we might therefore conclude that a chemical combination is more eastly formed between:

a). beta automatine and l. adrenaline.
b). alpha automatine and d. adrenaline.

SYNOPSIS OF RESULTS.

1. The isolated heart of the frog brought to a stand still by perfusion with potassium-free Ringer solution, renewed its automatism in 90 % of the cases through radiation from three sides with 0,1 + 0,3 + 0,4 mgr. of Radium (resp. Mesothorium).
   The latent period was, on an average, similar to the time of waiting (both 20 minutes). Calculated after 1 hour of waiting, the threshold value of radiation was 0,8 milligram hours.

2. If natural left rotating adrenaline was added to the perfusion-liquid in a dose of 0,005 mgr. per liter and higher, the number of cases of recovered heart automatism could be brought up to 100 %. At the same time it caused the regularity of the contractions and the duration of the revival to be greater.
   The length of the latent period was not inflenced by the l. adrenaline.

3. A quantity of l. adrenaline 0,007 mgr. p. L. of perfusion fluid was of itself not able to renew the automatism. In larger doses contractions or groups arise.

4. Radiation of a heart which has ceased to beat, with 0,4 mgr. of radium resp. mesothorium gave in 50 % of the cases, restoration

of the heart automatism. The latent period was also in this case almost equal to the time of waiting.

5. The left rotating adrenaline in a quantity of 0,007 mgr. p. L. proved capable of raising this number to 100 % — Also in this case the regularity and the duration of revival was much greater than in similar experiments without adrenaline. The latent period was also not influenced by this.
6. If the synthetical dextro-rotating adrenaline was added to the circulation-fluid in a dose varying between 0,007 and 0.056 mgr. p. L., it was possible to increase by radiating with 0,4 mgr. of radium the cases of revival to 80 %. The quality of this revival was much less than with the use of l. adrenaline.
7. Radiation of the heart of a frog with a purposely weak addition of synthetic l. adrenaline, gave a better effect than radiation with 0,3 mgr. of radium with addition of synthetic dextro adrenaline.
8. Radiation of a frog's heart with a purposely weak polonium preparation only gave a distinct revival of the heart automatism in one of ten cases.
9. The addition of l. adrenaline (0.007 mgr. p. L. gave only a slightly better result.
10. On the other hand the dextro adrenaline proved able in the same dose to give a decided improvement of the restoration of the heart automatism during radiation with polonium.
11. Radiation of a heart with 0,4 mgr. of radium, which in 50 % of the cases gave revival of the heart automatism proved with the addition of 100 mgr. of fluorescent-sodium to give recovery in 80 % of the cases. The recovery, that was obtained in 40 % of the cases with 0,3 mgr. of radium, could be bettered with fluoresceine-sodium, even up to 100 %.
12. It was not possible to determine the existence of a sensitizing action of eosine during radiation with radium.
13. Trypaflavine in doses of 50 mgr. p. L. of perfusion-fluid had during external radium radiation a distinct sensitizing action. Radiation with 0.3 + 0.4 + 0.1 mgr. of radium with addition of trypaflavine gave in 80 % of the experiments produced a good revival of the automatism.
14. *Frogs' hearts* perfused with a constantly circulating fluid showed

no revival of the automatism through radiation with weak radium preparations, if fluoresceine sodium was added to the circulating fluid in a dose of 100 mgr. p. L. With l. adrenaline (0.007 mgr. p. L.) we only obtained a revival in 3 of the 12 cases. It appeared, therefore, that the hearts of frogs are less suitable for circulating experiments in summer than in winter.

15. By exposing an eel's heart to radiation in a circulating fluid (0.3 or 0.4 mgr. of radium, threshold preparations) the l. adrenaline gave no decided improvement of the revival of the automatism. Neither was this the case during radiation with 0,1 mgr. of radium (preparations below the threshold). As to the influence of the adrenaline on the latent period, nothing could be indicated with certainty from these experiments.

16 During radium radiation below the threshold, the revival of the automatism with „circulation experiments" was worse than those of the experiments in which the Solution was allowed to flow away.

17. If radium radiation fluid of various strengths circulates in a perfusing apparatus through a fresh heart of an eel which has not undergone radiation one notices in most cases a better revival of the automatism after adding l. adrenaline (0.007 mgr. p. L.) than without the addition of adrenaline.

18. It proved not possible however to dilute the radium radiation-fluid to such an exact degree that one could with certainty define when the so-called „automatine-threshold" had been reached, sa that the fluid *with* adrenaline caused a revival of the automatism, *without* adrenaline none. Only once by chance, did we come across this automatine threshold. It is possible that such experiments will only then succeed when one learns to separate the automatines or at least to dose them more accurately.

19. Neither by warming the radium radiation-fluid for 20 min. to 70—80 ° C. (dilution 1 to 3) owing to which the inhibitory substances were probably destroyed, was I able to hit on the exact theshold.

20. The diluted radium radiation-fluid, circulated through the heart of an eel, caused with adrenaline more frequent revival of the automatism than without the addition of adrenaline.

GRAPHISCHE METHODEN ZUR BESTIMMUNG DES GESAMTGASWECHSELS DES MENSCHEN IM ARBEITSVERSUCH[1])

VON

J. G. DUSSER DE BARENNE UND G. C. E. BURGER.

Die Untersuchung des Gesamtgaswechsels im Arbeitsversuch hat in den letzten Jahren viel an Bedeutung gewonnen, seitdem man durch die bedeutenden Arbeiten von A. V. HILL und seinen Mitarbeitern imstande ist, aus den Daten, welche die Gaswechseluntersuchung liefert, einen weiteren Einblick zu bekommen in die Prozesse, welche sich bei der Arbeit im menschlichen Muskel abspielen. Für dergleichen Untersuchungen musz man über eine grosze Zahl von kurz nacheinander ausgeführten Gaswechselbestimmungen vor, während und nach der Arbeit verfügen. Die üblichen gasanalytischen Verfahren, welche zu diesem Zwecke verwendet werden, fordern viel Zeit und Arbeit. Wir haben uns darum bemüht, die von uns schon während einiger Jahre verwendete graphische Methode zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels im Ruheversuch, zur Bestimmung des Grundumsatzes,[2]) auch für den Arbeitsversuch brauchbar zu machen.

Diese graphische Methode, welche sich im Ruheversuch schon in einer Reihe von Untersuchungen als ein genaues und schnelles Verfahren bewährt hat, und auszerdem den Vorteil hat, alle Versuchsergebnisse in objectiver Weise kurvenmäszig darzustellen, beruht auf folgendem Prinzip.

Die Werte des Sauerstoffverbrauches werden nach der Methode von *Benedict-Krogh* festgestellt. Zur Bestimmung der CO_2-Abgabe atmet die mit Nasenklemme versehene Versuchsperson mittels Mundstück und Ventile ein aus einem Atemvolumschreiber nach KROGH, wobei aber die Ausatmung nun nicht direkt wieder im Atemvolumschreiber

[1]) Pfl. Arch. Bd. 218. p. 222.

[2]) J. G. Dusser de Barenne und G. C. E. Burger, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 10; Journ. of physiol. **59**, 17. 1924; Proc. of the roy. acad. of Amsterdam **27**, 382. 1924 u. **29**, 1075. 1926; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **49**, 130 1926; Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. (Hrsg. von Emil Abderhalden.) Abt. IV, Teil 10, S. 937—984. 1927.

zurück stattfindet, sondern in ein 130 l fassendes Spirometer, das in einem luftdicht abgeschlossen, nur mit dem Atemvolumschreiber in Verbindung stehenden Raum emporsteigt. Es findet in dieser Weise eine genaue, volumetrische Registrierung der Atmung statt, ohne dasz CO_2-haltige Ausatmungsluft sich der Einatmungsluft beimischen kann. Die in dieser Weise registrierte „CO_2-Kurve" fällt, weil die CO_2 nicht aus der Ausatmungsluft absorbiert wird, viel weniger steil ab als die „O_2-Kurve", in welcher die CO_2 vom Natronkalk im Atemvolumschreiber gebunden wird. Der Unterschied in der Senkung der O_2- und der CO_2-Kurven ist ein Masz für die CO_2-Abgabe. Zur Untersuchung des Gesamtgaswechsels im Arbeitsversuch muszten wir über eine Apparatur verfügen, welche es ermöglicht abwechselnd, ohne Unterbrechung des Versuches, 1,5—2 Minuten lange O_2- und CO_2-Kurven in lange dauernden Versuchen zu registrieren. Näheres über die Ausführung der Versuche geht aus der Beschreibung der verschiedenen Methoden hervor.

Methode I.

Diese Methode ist in Abb. 1 schematisch dargestellt.

Die Versuchsperson (Vp.) atmet mit durch eine Klemme verschlossener Nase am Mundstück *M* durch die Ventile nach *Sadd I* und *E* ein und aus. Wenn die Dreiweghähne *II* und *III* sich in dieser in Abb. 1 verzeichneten Stellung befinden, atmet die Vp. durch das weite Gummirohr *a* und Metallrohr *e* ein, aus dem Atemvolumschreiber *1*. Bei der Ausatmung gelangt die Luft durch Gummirohr *b* und Metallrohr *c* (Rohr *h* ist bei 3 verschlossen) in das Spirometer *A* des Appates. [1]) Dieses 130 l befassende, genau ausbalancierte Spirometer steigt bei jeder Ausatmung empor in einem doppelwändigen, abgeschlossenen Behälter *B* und treibt daraus ein entsprechendes Volum Luft durch Rohr *d* und Dreiweghahn *I* (wenn dieser sich in der in Abb. 1 mit *I* verzeichneten Stellung befindet) in den Atemvolumschreiber *1* zurück; es schreibt dieser dann also eine „CO_2-Kurve". Wenn jetzt die Dreiweghähne *II* und *III* um 90° in die Stellungen *II'* und *III'* gedreht werden, atmet die Vp. ein aus dem mit Natronkalk gefüllten Atemvolumschreiber *2* (von genau gleicher Grösze wie Atemvolumschreiber *2*), während die Ausatmungsluft durch die Röhren *b* und *f* und die mit Natronkalk gefüllte Flasche *C* in den Atemvolumschreiber *2*, von ihrer CO_2 beraubt, zurückkehrt. Die jetzt vom Atemvolumschreiber *2* ver-

[1]) Für ausführliche Beschreibung und Angaben der Masze usw. siehe die Abhandlung in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. sowie die Monographie in Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden (l. c.).

zeichnete Atemkurve ist somit eine O_2-Kurve. Durch die Drehung der beiden Hähne *II* und *III* um 90 ° ist man somit imstande, in jedem beliebigen Augenblick ohne Unterbrechung des Versuches entweder eine O_2- oder eine CO_2-Kurve zu verzeichnen.

Die Flasche *C* dient nur dazu, eine gröszere Berührungsfläche zwischen Ausatmungsluft und Natronkalk herzustellen, was beim schnellen Luftstrom während eines Arbeitsversuches zur totalen Absorption aller CO_2 aus der Ausatmungsluft notwendig ist.

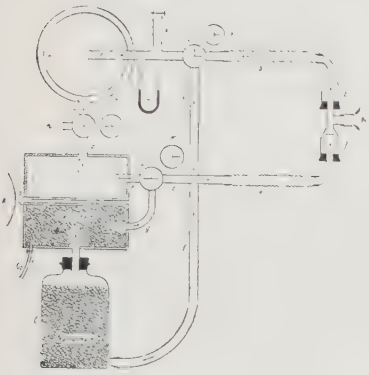


Abb. 1

Während der Atemvolumschreiber *2* eine O_2-Kurve schreibt, wird vom Atemvolumschreiber *1* eine sog. „Kontrollinie" geschrieben (siehe die ausführlichen Beschreibungen dieses Punktes in der Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. und in ABDERHALDENS Handbuch). Diese Kontrollinie ist horizontal, wenn Temperaturschwankungen im Apparat nicht vorhanden sind; sie steigt etwas an, wenn die Temperatur der Luft im groszen Behälter *B* und Spirometer *A* zunimmt, sie fällt ab, wenn die Temperatur daselbst abnimmt. Durch diese Kontrollinien ist man, wie l. c. auseinandergesetzt, von Temperaturschwankungen im Apparat unabhängig.

Weil der Inhalt des Spirometers *A* 130 l beträgt, kann man Ruheversuche von rund 20 Minuten Dauer machen. Im Arbeitsversuch mit viel stärkerer Ventilation könnte das Spirometer schon in einer einzigen Periode von etwa 2 Minuten voll sein. Es ist darum eine Vorrichtung angebracht, welche es gestattet, während der Registrierung einer O_2-Kurve mit Atemvolumschreiber *2*, wobei das Spirometer A betriebsfrei ist, dieses zu entleeren. Dazu wird Rohr *h* bei *3* geöffnet und Dreiweghahn *I* um 90 ° in die Stellung *I'* gedreht. Jetzt saugt man durch das Rohr *h* die Luft aus dem Spirometer fort. Der um das Spirometer befindliche Raum im Innern des Behälters *B* kann sich durch Hahn *I* in Stellung *I'* und die Röhren *i* und *d* mit Zimmerluft nachfüllen. Im Moment, wo das Spirometer leer ist, gibt sich das kund durch eine grössere Drucksenkung, als während des Saugens, im Wassermanometer *m*.

Zu diesem Leersaugen verwenden wir einen Föhnapparat, dessen eine perforierte Seitenfläche zugemacht ist, während auf der anderen Seite ein gut anschlieszender Trichter befestigt ist, den man mit dem

Rohr *h* verbinden kann. Unser Föhnapparat saugt das Spirometer *A* in etwa 1 Min. leer.

Der Atemvolumschreiber *2* kann, wenn er auszer Betrieb ist, d. h. während des Schreibens einer CO_2-Kurve mit Volumschreiber *1*, durch Schlauch O_2 sehr einfach aus einem O_2-Zylinder beigefüllt werden. In dieser Weise kann man Arbeitsversuche von beliebig langer Dauer anstellen, in denen man abwechselnd O_2- und CO_2-Kurven von 1 bis 1,5 oder 2 Minuten registriert.

Vor Anfang des eigentlichen Versuches musz eine Vorperiode von 3 bis 5 Minuten vorangehen, in welcher sich die Vp. der Atmung am Mundstück, am Apparat und der Nasenklemme anpaszt.

Als Beispiel eines nach dieser ersten Methode angestellten Versuches kann die Abb. 1 der nachstehenden Mitteilung gelten. Die Berechnung der Gaswechseldaten aus den Kurven wird nach der Besprechung der verschiedenen Methoden eingehend auseinandergesetzt werden.

Wenn auch die Methode mit groszen Luftvolumina arbeitet, stellt es sich heraus, dasz die Apparatur sehr wenig temperaturempfindlich ist. Die luftgefüllte Doppelwand des das Spirometer *A* umschlieszenden Behälters *B* bildet eine gute Wärmeisolierung. Immerhin können ganz kleine und nur langsame Temperaturschwankungen im Apparat vorkommen. Diese aber stören den Versuch nicht, weil sie bei der Berechnung der Resultate mit Hilfe der Kontrollinien in Betracht gezogen werden, wie das später noch näher ausgeführt werden wird.

Bei der hier beschriebenen ersten Methode der graphischen Gaswechselbestimmung atmet die Vp. abwechselnd Luft und Sauerstoff aus einem Zylinder, also etwa 95 % O_2, ein. Es fragt sich, ob dieser Umstand Einflusz auf die Resultate ausübt. HILL, LONG und LUPTON [1]) haben gezeigt, dasz dieser Faktor bei der Douglassackmethode eine grosze Rolle spielt. Die Erklärung, welche HILL c. s. für dieses Phänomen geben und besonders die Untersuchung von PEREIRA [2]) machten es schon von vornherein unwahrscheinlich, dasz dieser Einwand auch für die graphische Methode zutreffen würde. Wir haben aber noch besondere Versuche angestellt, um diesen Punkt näher sicherzustellen. Dazu paszt im Ruheversuch die Vp. sich während 20—30 Minuten entweder auf Luft oder auf 95 % O_2 an. Nach dieser Vorperiode, welche unter strikten Ruhebedingungen stattfand, wurde der O_2-Verbrauch graphisch ermittelt. Diese Kontrollversuche sind in folgender Tabelle 1 zusammengestellt.

[1]) A. V. Hill, C. N. H. Long und H. Lupton, Proc. of the roy. soc. of London. Ser. B, **97**, 84 (88). 1925.

[2]) J. R. Pereira, Proc. of the roy. soc. of London, Ser. B, **98**, 480. 1925.

Tabelle 1.

Sauerstoffverbrauch in Kubikzentimetern pro Minute (O°, 760 mm Hg, trocken).

	Nach Anpassung während 20—30 Minuten an Mundstück, Ventile, Schläuche auf *95 proz.* O_2	Nach Anpassung während 20—30 Minuten an Mundstück, Ventile, Schlauche auf *Luft*
	280,1	274,6
	279,2	279,2
	297,7	290,1
	295,6	296,8
	299,6	309,7
Mittel:	290,5	290,1

Die Zahlen der Tabelle stimmen sehr schön überein, die beiden Mittelwerte sind praktisch identisch, woraus hervorgeht, dasz abwechselndes Einatmen von Luft und 95proz. O_2 im Ruheversuch keinen störenden Einflusz hat. Wie steht es nun in dieser Hinsicht im Arbeitsversuch? Dazu haben wir mit einer noch zu beschreibenden kleinen Abänderung unserer Apparatur (Methode *II*) Atmungsversuche gemacht, wobei auch O_2-Kurven registriert wurden mit einem mit *Luft* gefüllten Atemvolumschreiber. In der einen Hälfte eines solches Kontrollversuches wurden nun bei mäszig starker Arbeit zwei O_2-Kurven und eine dazwischenliegende CO_2-Kurve von je 2 Minuten Dauer oder eine O_2-Kurve von 2 Minuten und eine CO_2-Kurve von 3 Minuten, wobei die Vp. also nur Luft atmete, registriert. Die andere Hälfte des Versuches bestand darin, dasz mit der Methode *I*, also unter abwechselndem Atmen von Luft und 95proz. O_2, die gleichen Kurven verzeichnet wurden; die Vp. leistete in beiden Versuchshälften so viel wie möglich gleich grosze Arbeit. Die Reihenfolge dieser beiden Versuchshälften wurde in den einzelnen Versuchen gewechselt. Ehe der eigentliche Versuch anfing, wurde immer eine genügend lange Vorperiode mit derselben Arbeit genommen. Die Tabelle 2 stellt die diesbezüglichen Versuche zusammen; als Vp. traten die Verfasser auf, die Arbeit verschiedener Intensität (stehendes Laufen) ausführten.

Es ist sehr schwer, sogar fast unmöglich, in der zweiten Versuchshälfte immer genau dieselbe Arbeitsintensität der ersten Hälfte zu reproduzieren. Auch wenn man vom Metronom geleitet dieselbe Schrittzahl pro Minute ausführt, genügt eine etwas gröszere Hubhöhe der Beine, um einen deutlich höheren O_2-Verbrauch zu verursachen. Wenn man das bedenkt, musz man unseres Erachtens aus obenstehender

Tabelle 2.

Arbeitsintensität	Methode: Atmen auf Luft aus *einem* Atemvolumschreiber		Methode: Abwechselndes Atmen von O_2 und Luft	
	O_2-Verbrauch in ccm pro Minute (reduziert)	R.Q.	O_2-Verbrauch in ccm pro Minute (reduziert)	R.Q.
Versuche an G. C. E. B.				
Stehendes Gehen (94 Schritte pro Minute)	936	0,95	884	1,03
	722	0,87	738	0,88
	739	0,88	705	0,89
Mittel	**799**	**0,90**	**776**	**0,93**
Stehendes Laufen (160 Schritte pro Minute)	1332	0,94	1505	0,94
	1492	0,97	1109	0,97
Mittel	**1412**	**0,96**	**1307**	**0,96**
Versuche an J. G. D. de B.				
Stehendes Gehen (94 Schritte pro Minute)	786	0,90	667	0,94
	846	0,88	845	0,94
Mittel	**816**	**0,89**	**756**	**0,94**
Stehendes Laufen (160 Schritte pro Minute)	1302	0,95	1231	0,94
	1014	1,01	1150	0,90
Mittel	**1158**	**0,98**	**1191**	**0,92**
Stehendes Laufen (218 Schritte pro Minute)	**1697**	**0,97**	**1688**	**0,97**

Tabelle schlieszen, dasz abwechselndes Einatmen von Luft und 95proz. Sauerstoff, jedenfalls im Arbeitsversuch mit einem O_2-Verbrauch bis etwa 1700 ccm pro Minute, keinen merkbaren Einflusz ausübt auf die mit der graphischen Methode gewonnenen Resultate.

Bei schwererer Arbeit, mit einem O_2-Verbrauch von 2500 ccm oder höher, hat Sauerstoffeinatmung nach den Untersuchungen von FURUSAWA [1]) wohl einen Einflusz auf den O_2-Verbrauch; es findet sich dann eine Erhöhung desselben, wahrscheinlich infolge einer erhöhten Kreislaufgeschwindigkeit, welche möglicherweise durch eine dann gröszere O_2-Sättigung des Coronarblutes verursacht wird.

Methode II.

Diese Methode stellt eine Modifikation unserer graphischen Methode in ihrer einfachsten Gestalt dar, welche sich für Ruheversuche

[1]) K. Furusawa, Proc. of the roy. soc. of London, Ser. A, **108**, 287. 1925.

und Arbeitsversuche geringerer Intensität eignet. Abb. 2 und 3 geben die hierzu erforderliche Apparatur in schematischer Darstellung bzw. in Gesamtansicht.

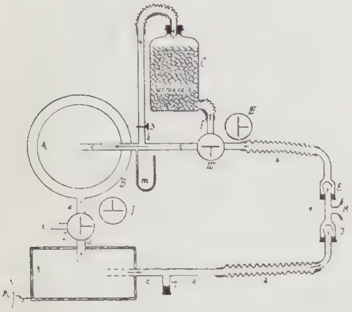


Abb. 2

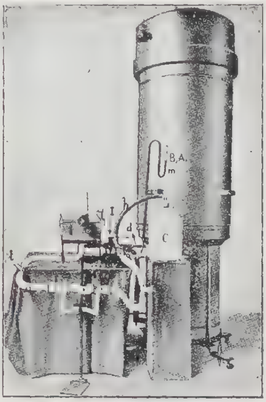


Abb. 3

Bei dieser Methode atmet die Vp. während des ganzen Versuches Luft. Die Kurven werden hintereinander von demselben Atemvolumschreiber verzeichnet, wie in Abb. 4 wiedergegeben. Wenn die Dreiweghähne *I* und *III* sich in der in Abb. 2 so bezeichneten Stellung befinden, atmet die Vp. ein aus dem Atemvolumschreiber, während die Ausatmungsluft im Spirometer *A* aufgefangen wird, welches bei jeder

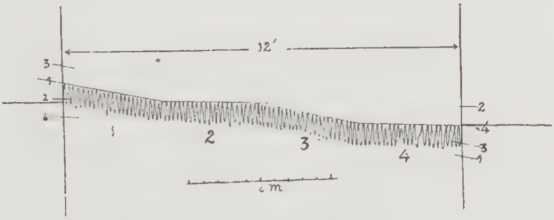


Abb. 4

Ausatmung ein entsprechend groszes Volum Luft durch Rohr *d* und Hahn *I* zum Atemvolumschreiber aus dem Behälter *B* zurücktreibt. In dieser Weise wird somit eine CO_2-Kurve registriert. Wird jetzt der Hahn *III* in die Stellung *III'* gedreht, so wird die Ausatmungsluft, ehe sie das Spirometer *A* erreicht, ihrer CO_2 beraubt. Während der in dieser Weise verzeichneten O_2-Kurve atmet die Vp. somit auch Luft. Um also von einer CO_2-Kurve auf eine O_2-Kurve überzugehen oder

umgekehrt, braucht man nur den Hahn *III* um 90° in die Stellung *III'* oder zurückzudrehen.

Diese Methode bietet nicht die Möglichkeit, die Versuche beliebig lange ununterbrochen fortzusetzen. Ist nämlich das Spirometer *A* ganz mit Ausatmungsluft gefüllt, so musz der Versuch unterbrochen und das Spirometer entleert werden. Dieser Umstand gibt dieser Methode für den Arbeitsversuch nur eine beschränkte Brauchbarkeit, indem das Spirometer in 2—3 Perioden leichterer Arbeit von je 2 Minuten Dauer voll ist. Für Ruheversuche, somit zur Bestimmung des Grundumsatzes, eignet sich diese Aufstellung natürlich sehr gut. Auszerdem läszt sich durch den erwähnten Föhnapparat das Spirometer in etwa 1 Minute leersaugen, so dasz es dann wieder zur Fortsetzung des Arbeitsversuches bereit steht.

Es müssen noch kurz einige technische Einzelheiten angegeben werden, welche für die Handhabung des Apparates bei dieser Methode wichtig sind. Die Vorperiode, in welcher die Vp, sich an die Atmung im Apparat gewöhnen musz, wird am besten so vorgenommen, dasz der Gummipfropfen aus Rohr *t* und der Gummischlauch von Rohr *h* entfernt werden und Hahn *III* in die Stellung *III'* gedreht wird. Die Vp. atmet dann also durch Rohr *t* Zimmerluft ein und atmet durch Rohr *b* und *f* und die mit Natronkalk gefüllte Flasche *C* wieder im Zimmer aus. Um dem Emporsteigen des Spirometers *A* vorzubeugen, das, um die Ausatmung zu erleichtern, so ausbalanciert ist, dasz es, sich selbst überlassen, die Neigung hat, ganz langsam emporzusteigen, musz Rohr *h* während dieser Vorperiode mit einem Hahn 3 oder mit einem Gummipfropfen verschlossen sein. Um mit eventuellen kleinen Temperaturschwankungen Rechnung zu tragen, musz bei dieser Methode am Ende des Versuches eine „Kontrollinie" verzeichnet werden. Am einfachsten macht man das, wenn man unmittelbar nach Beendigung der Atemkurven das Mundstück mit einem Gummipfropfen verschlieszt und dann die Spitze des Atemvolumschreibers bei weiter drehendem Kymographion diese Kontrolllinie aufschreiben läszt.

Das Seitenrohr *t* mit dem Gummipfropfen ist auch noch dafür sehr bequem, weil man dadurch, nach Lüften des Stopfens, sehr leicht den Deckel des Atemvolumschreibers in jeder gewünschten Stellung setzen kann.

Die Entleerung des Spirometers findet folgendermaszen statt. Hahn *III* wird in die Stellung *III'* und Hahn *I* in die Stellung *I'* gedreht, der Gummipfropfen wird von Rohr *h* entfernt (dort angebracht zum Schreiben der Kontrollinie und jetzt der Saugapparat an Rohr *h* angeschlossen.

Methode III.

Schwerere Arbeitsversuche können mit einer dritten Methode vorgenommen werden, *in welcher die Vp. auch während des ganzen Versuches Luft atmet.* Die Registrierung der O_2- und der CO_2-Kurven geschieht hier prinzipiell in derselben Weise wie in der vorigen Methode, nur wird jetzt ein Doppelapparat verwendet, wie aus der schematischen Abb. 5 ersichtlich. In der in dieser Abbildung gezeichneten Stellung der Hähne *I, II, III* und *IV* atmet die Vp. durch Rohr *e* und *a* aus dem Atemvolumschreiber *1* ein, während die Ausatmung durch Rohr *b* und *f* im Spirometer *A* stattfindet; das Spirometer *A* drängt die Luft aus dem Behälter *B* durch Rohr *d* nach dem Atemvolumschreiber

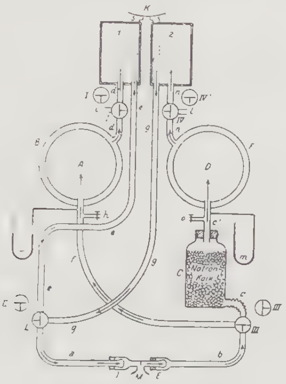


Abb. 5

1 zurück entlang Rohr *d* und Hahn *I*. Die so geschriebene Kurve ist also eine CO_2-Kurve, weil die CO_2 aus der Ausatmungsluft auf diesem Wege nicht absorbiert wird. Werden jetzt die Dreiweghähne *II* und *III* um 90° in die Stellungen *II'* und *III'* gedreht, so wird aus dem Atemvolumschreiber *2* durch die Röhren *g* und *a* eingeatmet und durch Rohr *b* und *c* und der mit Natronkalk gefüllten Flasche *C* im Spirometer *D* ausgeatmet. Dieses Spirometer treibt die Luft aus dem umgebenden Behälter *F* durch Rohr *n* und Dreiweghahn *IV* im Atemvolumschreiber 2 zurück. Die jetzt von der Vp. geschriebene Kurve ist somit, weil die CO_2 der Ausatmungsluft absorbiert wird, eine O_2-Kurve. Weil jetzt mit zwei Atemvolumschreibern und zwei Apparaten gearbeitet wird, ist man imstande, durch Umdrehen des Dreiweghahnes *I* in die Stellung *I'* bezw. des Hahnes *IV* in die Stellung *IV'* und Saugung an Rohr *h* bzw. an Rohr *o* das Spirometer *A* bzw. *D*. zu entleeren, wenn das Spirometer *D* bzw. *A* auszer Betrieb ist. Diese Me-

thode gestattet somit Arbeitsversuche gröszerer Intensität beliebig lange fortzusetzen. Die nach dieser Methode angestellten Versuche liefern ähnliche Kurven wie die der Methode *I;* hier, bei dieser Methode aber, atmet die Vp. während des ganzen Versuches Luft und nicht wie bei Methode *I* abwechselnd Luft und 95 proz. Sauerstoff.

Wir müssen jetzt besprechen, wie nach Abschlusz des Versuches die verschiedenen Gaswechseldaten aus den Kurven berechnet werden. Zu diesem Zwecke werden auf dem Kurvenblatt zwei vertikale Linien in einem bestimmten Zeitabstand *p,* in Abb. 1 der nachstehenden Mitteilung 20,5 Minuten, gezogen. Am bequemsten ist es natürlich wenn diese Vertikalen dem Anfang und Ende des Versuches entsprechen, dessen Dauer mit einer Stoppuhr immer genau bestimmt wird.

Parallel zu einer der Kontrollinien der O_2-Kurven legt man ein Lineal und markiert dessen Schnittpunkte O O mit den zwei vertikalen Linien. Es ist hierbei gleichgültig, welche Kontrollinie der O_2-Kurven man dazu wählt, weil diese im selben Versuche immer parallel sind. Auch die Schnittpunkte einer Kontrollinie einer der CO_2Kurven mit den gleichen Vertikalen werden markiert (O O). Nun wird durch die Ausatmungsstellungen jeder einzelnen O_2- und CO_2-Kurve eine gerade Linie gezogen und deren Schnittpunkte mit den beiden Vertikalen markiert mit der Nummer der betreffenden Kurve. Es werden jetzt die Senkungen bzw. Steigungen der O_2- und der CO_2-Kurven von den korrespondierenden Nullpunkten aus auf die Vertikalen in Zehntelmillimeter ausgemessen.

Durch dieses Verfahren ist man unabhängig von kleinen, langsamen Temperaturschwankungen. Wenn eine solche Temperaturschwankung auftritt, hat sie eine geringe Steigung oder Senkung der Kontrollinie zur Folge. Durch die Messung der Kurvensenkung bzw. -steigung von den Nullpunkten aus hat man direkt die für diesen Faktor benötigte Korrektion angebracht.

Diese Zahlen für die O_2-Kurven und die CO_2-Kurven musz man durch den Kalibrationsfaktor des Atemvolumschreibers (den des Volumschreibers 1 für die CO_2-Kurven, den des Volumschreibers *2* für die O_2-Kurven) teilen. Bei den von uns benutzten Atemvolumschreibern ist dieser Faktor für beide gleich, und zwar entsprechen dort 17 mm 1000 ccm.

Allererst jetzt die Berechnung der O_2-Verbrauchszahlen. Die Zahl der Senkung einer O_2-Kurve dividiert durch den Multiplikationsfaktor des Atemvolumschreibers ergibt den O_2-Verbrauch in Kubikzentimeter über die Zeit *p,* dem Abstande der beiden Vertikalen entsprechend.

Zur Berechnung des O_2-Verbrauches pro Minute, bei 0°, 760 mm Hg, trocken, musz diese Zahl noch mit dem Reduktionsfaktor multipliziert und durch p geteilt werden.

Die Temperatur wird an einem im Deckel des Atemvolumschreibers angebrachten Thermometers in Zehntelgraden abgelesen.

Die Berechnung des RQ. wird folgendermaszen vorgenommen. Wenn die Senkung einer O_2-Kurve über dem erwähnten Zeitabschnitt p a mm beträgt, und die Senkung der CO_2-Kurve, mit der man die betreffende O_2-Kurve in Beziehung setzt, b mm, so ist der RQ. über die Periode der CO_2-Kurve $= \frac{a-b}{a}$, d.h. $< 1{,}00$. Steigt die CO_2 um c mm an, so ist der RQ. $= \frac{a+c}{a}$, d.h. $> 1{,}00$. Verläuft die CO_2-Kurve gerade parallel zu der Nullinie der CO_2-Kurven, d. h. ist die Steigung oder Senkung der CO_2-Kurve gleich 0, so ist der betreffende RQ. $= \frac{a}{a} = 1{,}00$.

Während die Berechnung der O_2-Verbrauchszahlen im Arbeitsversuche keine näheren Erläuterungen erfordert, musz die Bestimmung des RQ. in den einzelnen Perioden des Arbeitsversuches noch näher erörtert werden. Es läszt sich das am besten an Hand der Abb. 1 der nachstehenden Mitteilung machen. Der Wert des RQ. in der Ruhevorperiode wird sehr einfach bestimmt aus dem Verlauf der Kurven 1 und 2, unter der berechtigten Annahme, dasz während der betreffenden CO_2-Kurve der O_2Verbrauch derselbe war als in der unmittelbar vorangehenden O_2-Kurve. Den RQ. während der Arbeit berechnet man im allgemeinen aus der Senkung, evtl. Steigung (bei starker phasischer und bei statischer Arbeit kann der RQ. während der Arbeit schon über 1,00 sein) der betreffenden CO_2-Kurven und dem Mittelwert der Senkung der unmittelbar vorangehenden und nachfolgenden Sauerstoffkurven während der Arbeit. Diese Berechnungsweise ist erlaubt, weil aus der Tatsache, dasz die Sauerstoffkurven während der Arbeit fast immer geradlinig absinken, gefolgert werden kann, dasz die eventl. Veränderung des O_2-Verbrauches eine sehr gleichmäszige gewesen ist.

In unseren Untersuchungen über den Gaswechsel bei statischer Muskelarbeit (siehe die nachstehende Mitteilung) waren wir bei den statischen Arbeitsperioden gezwungen, uns mit nur *einer* Sauerstoff- und *einer* Kohlensäurekurve zufrieden zu stellen, weil diese Arbeitsform nicht viel länger als 3 Min. fortgeführt werden kann. Wenn, wie im Versuch der Abb. 1 der betreffenden Mitteilung, die erste Arbeitskurve eine O_2-Kurve ist, so musz man bei der Berechnung des RQ. der CO_2-

Arbeitskurve bedenken, dasz nach der 1. O_2-Kurve, die den O_2-Verbrauch der ersten 1—1;5 Min. der Arbeit ergibt, noch ein Anstieg des O_2-Verbrauches in der 2. und 3. Arbeitsminute stattgefunden hat. Würde man zur Berechnung des RQ. während der Arbeit den O_2-Wert der 1. Arbeitsminute verwenden, welcher sicher zu klein ist, so würde der in dieser Weise bestimmte RQ. etwas kleiner sein als der Wirklichkeit entspricht .Allerdings ist dieser Fehler sehr klein wie aus folgendem hervorgeht. Aus weiteren Versuchen mit statischer Arbeit, wobei der O_2-Verbrauch in der 3. Arbeitsminute, d. h. also, wenn dieser seine der Arbeitsintensität entsprechende Höhe erreicht hat, bestimmt wurde (siehe Abb. 4 und 5 der nachstehenden Mitteilung), wissen wir, dasz die O_2-Verbrauchszahl dann bei der von uns gewählten Arbeitsform durchschnittlich um 16 % höher ist als in der 1. Minute. Nehmen wir also z. B. für die 1. Arbeitsminute eine Senkung der O_2-Kurve von 200 mm über die Zeitdauer des Versuches an und eine von 12 mm für die Senkung der entsprechenden CO_2-Kurve, so hätte nach obenstehendem die Senkung der O_2-Kurve in der 3. Arbeitsminute 200 $\times$ 1,16 (16 % mehr als der 7. O_2-Kurve) = 232 mm betragen.

Im 1. Fall berechnet sich also ein RQ. von $\frac{200 - 12}{200} = \mathbf{0{,}94}$ im letzteren Fall, wo man mit der Steigung des O_2-Verbrauches in der späteren Minute Rechnung trägt, ein RQ. $= \frac{232 - 12}{232} = 0{,}948 = \mathbf{0{,}95}$.

Bei phasischer Arbeit, die länger als 3—4 Min. fortgeführt werden kann, somit nicht ganz schwer genommen wird, ist es immer möglich, im selben Versuch zwei O_2-Kurven mit zwischenliegender CO_2-Kurve während der Arbeit zu schreiben, so dasz man dort die Daten direkt experimentell aus einem Versuch erhält.

Etwas ausführlicher müssen wir die Bestimmung des RQ. in der 1. Periode nach der Arbeit besprechen. Wie aus Abb. 1 der nachstehenden Mitteilung hervorgeht, steigt die CO_2 Kurve 5 in den ersten 15—25 Sek. nach der statischen Arbeit sehr steil und nicht geradlinig, sondern nach oben konvex empor. Aus diesem starken Anstieg des betreffenden Kurvenabschnittes geht hervor, dasz der RQ. unmittelbar nach Aufhören der Arbeit sehr stark in die Höhe, weit über 1.00, geht. Es rührt diese Steigung daher, dasz der O_2-Verbrauch sofort mit Beendigung der Arbeit schroff abfällt, während die CO_2-Abgabe noch länger hoch bleibt. Weiteres läszt sich aber aus diesem Abschnitt der Kurve nicht aussagen, eine genaue Bestimmung des RQ. ist in einem so kurzen Unterteil eines Versuches mit so schroffen Aenderungen des

Gaswechsels nicht möglich (auch bei gasanalytischer Methodik nicht; wir kommen auf diesem Punkt noch zurück). Nach den ersten 15—25 Sekunden aber ist der Verlauf der CO_2-Kurve schon ein geradliniger geworden, woraus geschlossen werden kann, dasz die Rückkehr des O_2-Verbrauches zur Norm jetzt schon wieder ziemlich allmählich vor sich geht; wäre dies nicht der Fall, so könnte die entsprechende CO_2-Kurve nicht einen fast geradlinigen Verlauf haben, sondern müszte Unregelmäszigkeiten darbieten.

Aus unseren Versuchen über statische Arbeit geht hervor, dasz der O_2-Verbrauch durchschnittlich in 20 Sekunden bis auf 50—40 % und nach einer Minute auf 30—20 % der durch die Arbeit verursachten Zunahme zurückfällt. Wenn man dieses Ergebnis in Betracht zieht, ist es möglich eine annähernd richtige Angabe zu machen für den O_2-Verbrauch während der ersten Minute nach der Arbeit, auch wenn man in betreffenden Versuch unmittelbar nach der Arbeit nicht eine O_2-Kurve, sondern eine CO_2-Kurve geschrieben hat, wie in der Versuchsperiode der Kurve 5 der Abb. 1 der nachstehenden Mitteilung.

Der O_2-Verbrauch am Ende der Arbeit entspricht in diesem Versuche einer Senkung von $203{,}8 \times 1{,}16 = 236$ mm über 20,5 Minuten; in der O_2-Kurve 6, von 2—3,5 Minuten nach der Arbeit, hat der O_2-Verbrauch schon wieder seinen Ruhewert, einer Senkung von 122 mm entsprechend, erreicht. Aus diesen Daten läszt sich die graphische Darstellung des Verlaufes der O_2-Einnahme nach der Arbeit, wie in Abb. 6 konstruieren; darin stellen die beiden Linien die Graphik durch die Punkte der obenerwähnten Abnahmeprozenten (50 bzw. 40 und 30 bzw. 20) dar.

Wir kommen aus dieser Graphik zu einem O_2-Verbrauch während der CO_2-Kurve 5, d. h. den O_2-Verbrauch im Zeitpunkt mit der Mitte dieser CO_2-Kurve übereinstimmend als den O_2-Verbrauch über die ganze Periode der Kurve 5 nehmend, mit einer Senkung (auch über 20,5 Minuten) von 145 bzw. 138 mm (das sind also die Ordinaten der Punkte x und y der Abb. 6). Bei einer Senkung van 23,3 mm für die CO_2-Kurve 5 berechnet sich im ersten Fall (mit 145 mm Senkung für den O_2-Verbrauch) ein RQ. von $\frac{145 - 23{,}3}{145} = 0{,}839 = 0{,}84$, im zweiten Fall (mit 138 mm Senkung für den O_2-Verbrauch) ein RQ. von $\frac{138 - 23{,}3}{138} = 0{,}831 = 0{,}83$. Aus diesen Berechnungen geht somit hervor, dasz das RQ. während dieser CO_2-Kurve 5 unmittelbar nach der phasischen Arbeit sich auf 0,84 bzw. 0,83 berechnet.

Wenn man also für jede CO_2-Kurve unmittelbar nach der Arbeit

eine solche Konstruktion wie die der Abb. 6 vornimmt, so kann man auch für diese Versuchsperiode mit ziemlich groszer Genauigkeit den RQ. angeben. Es wird ja in der Kurve verzeichnet wie lange die schroffen Aenderungen im Gaswechsel, insbesondere der jähe Abfall des O_2-Verbrauches, unmittelbar nach der Arbeit dauern; nach Ablauf dieser ersten etwa 20 Sekunden der schroffen Aenderungen verlaufen die Kurven wieder geradlinig und ist die Rückkehr zur Norm des O_2-Verbrauches und der CO_2-Abgabe wieder eine gleichmäszige. Hierin hat man somit einen guten Anhaltspunkt für die Lage der Beugung in der Graphik des Verlaufs der O_2-Aufnahme.

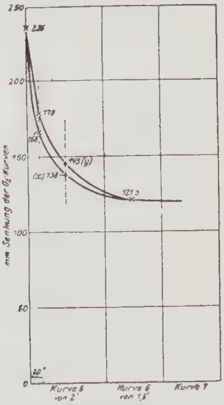


Abb. 6

Man könnte meinen, dasz die gasanalytischen Verfahren über diese Periode direkt nach der Arbeit vollkommen exakte Daten liefern, weil man eine Probe der über diese Periode gesammelten Luft genau analysieren und hieraus ohne weiteres, augenscheinlich ganz exakt, den RQ. berechnen kann. Der auf diese Weise berechnete RQ. wird immer als der Wert des RQ. betrachtet *in der Mitte* der betreffenden Periode. Das ist aber ganz bestimmt falsch. Der so berechnete RQ. stellt ein Mittelwert dar von den verschiedenen RQ. der ganzen Versuchsperiode, gewissermaszen jedes einzelnen Atemzuges; die genaue Zeitlage dieses Mittelwertes kennt man aber nicht! In der Mitte würde dieser mittlere RQ. nur liegen, wenn der RQ. während der ganzen Periode sich geradlinig änderte, was durchaus nicht der Fall ist.

Auszerdem hat die graphische Methode noch immer den Vorteil, dasz Kurven, welche eine Unregelmäszigkeit in der Atmung zeigen, sofort ausgeschaltet werden; die Kenntnis von solchen unregelmäszigen Atmungsperioden ist auch bei den gasanalytischen Verfahren von gros-

zer Bedeutung. Es findet dabei aber fast niemals eine genaue Registrierung der Atmung statt.

Nachdrücklich möchten wir hervorheben, dasz mit diesen Ausführungen keineswegs den groszen Wert der gasanalytischen Methodik auch für dieses Gebiet abstreiten wollen; auch wir haben offenes Auge für ihre Leistungen. Was wir bezwecken, ist nur darzutun, dasz auch die gasanalytischen Ergebnisse im Arbeitsversuche unmittelbar nach der Arbeit nicht die grosze Genauigkeit besitzen, die man ihnen fast allgemein zumutet.

Es braucht wohl kaum hervorgehoben zu werden, dasz Kontrollversuche, ob die Apparatur dicht ist, sehr oft angestellt werden. Es läszt sich das in verschiedener Weise machen. Wohl am einfachsten wird diese Kontrolle so gemacht, dasz man auf dem Deckel der Atemvolumschreiber im Verlaufe eines Versuches ein Gewicht von 50—100 g setzt. Jede Undichtigkeit im Apparat oder der Schläuche, Ventile usw. wird sich dann sofort in einer Aenderung des Kurvenverlaufes kundgeben; bei absolut dichtem Apparat wird das Kurvenniveau durch das Uebergewicht ganz wenig herabgedrückt werden, ohne dasz aber die Verlaufsrichtung der Kurve geändert wird. Es läszt sich diese Dichtigkeitsprüfung auch noch so vornehmen, dasz man am Apparat mit einem rhythmisch und gleichmäszig auf und nieder bewegtem Spirometer die Atmung einer Vp. nachahmt; weil jetzt keine Gaswechseländerungen vor sich gehen, wird der Verlauf der CO_2- und der O_2-Kurve parallel zu den Kontrollinien sein müssen, auch wenn ein Gewicht von 50—100 g auf dem Deckel des Atemvolumschreibers aufgesetzt wird.

Es fragt sich zum Schlusz noch, welche Genauigkeit man mit den hier beschriebenen graphischen Gaswechselmethoden im Arbeitsversuch erreichen kann. Um diese Frage zu erörtern, haben wir wiederum Kontrollversuche angestellt, und zwar mit der Methode 1 und 3. Die gasanalytische Kontrolle wurde so vorgenommen, dasz zwischen den einzelnen graphischen Versuchsabschnitten, während einigen Minuten in einen Douglassack ausgeatmet wurde. Selbstverständlich würde eine genügend lange Vorperiode mit derselben Arbeitsintensität in jedem Versuche voraus genommen. Die Gasanalyse der gut gemischten Ausatmungsluft wurde mit einem Haldaneschen Apparat ausgeführt. Die Ventilation wurde mit einem genau geeichten Spirometer von 5 l Inhalt gemessen. Die Ergebnisse dieser Kontrollversuche sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Aus dieser Tabelle geht hervor, dasz die Genauigkeit der graphischen Methode recht befriedigend ist; die Uebereinstimmung der O_2-Werte ist sehr gut, auch die der RQ., wenn auch der RQ. der gra-

phischen Methode etwas höher ist. Es läszt sich nicht aus einem gröszeren Widerstand des Apparates erklären, eher ist das Umgekehrte der Fall. Die Ventilationen waren in den Douglassackperioden fast

Tabelle 3.

Versuchs-nummer	Respiratorischer Quotient		O_2-Verbrauch in ccm pro Min.	
	Gasanalytisch bestimmt	Nach graphischer Methode bestimmt	Gasanalytisch bestimmt	Nach graphischer Methode bestimmt
I	0,84	0,84 0,85	670	568 { 553 583
II	0,79	0,82 0,88	633	685 { 682 690
III	0,87	0,87 0,88	675	645 { 675 614
IV	0,80	0,92 0,91	803	796 { 816 775
V	0,81	0,91 0,90	776	786 { 816 756
VI	0,83	0,85	627	675
VII	0,84	0,85	817	937
VIII	0,77	0,79	534	601
IX	0,87	0,89	713	613
X	0,83	0,90	662	641
Mittel:	**0,83**	**0,87**	**693**	**695**

immer etwas gröszer als in den graphischen Perioden und die Vp. gaben dementsprechend an, dasz sie bei der Atmung im Sack etwas mehr Widerstand spürten als bei der Atmung in unserem Apparat.

Die Kontrollversuche I bis V sind so gemacht worden, dasz zuerst eine O_2- und CO_2-Kurve registriert wurden, dann der erste Teil der Atmungsprobe im Douglassack aufgefangen wurde, dann wieder eine O_2- und CO_2-Kurve verzeichnet wurden, um den Versuch mit dem zweiten Teil der Atmungsperiode im Sack zu beenden. In dieser Weise verfügen wir in der Tabelle 3 über 5 Doppelbestimmungen mit der graphischen Methode in den ersten 5 Versuchen. Diese Doppelbestimmungen zeigen eine sehr gute Uebereinstimmung auch da, wo diese zwischen dem RQ. mit der graphischen Methode und der gasanalytischen Methode bestimmt nicht so schön ist wie in den anderen Versuchen; es spricht diese Tatsache unseres Erachtens zugunsten der graphischen Methode.

Zusammenfassung.

Die graphische Methode zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels hat sich im Ruheversuch in verschiedenen Untersuchungen sehr gut bewährt; ihre Genauigkeit geht unter anderem daraus hervor, dasz im Kontrollversuch mit Alkoholverbrennung (nach CARPENTER) der theo-

retische RQ. von 0,667 genau reproduziert werden konnte.

Es werden in dieser Mitteilung drei Methoden beschrieben, nach welchen diese graphische Methode auch im Arbeitsversuch gute Resultate gibt.

Die erste Methode, in welcher die Vp. abwechselnd Luft und 95proz. Sauerstoff einatmet, ist zu gebrauchen für Arbeitsversuche bis zu einem O_2-Verbrauch von etwa 2500 ccm pro Minute.

Bei der zweiten und dritten der hier beschriebenen Methoden atmet die Vp. nur auf Luft.

Die zweite der Methoden eignet sich nur für Ruheversuche und für kurzdauernde Arbeitsversuche bis zu mittlerer Arbeitsintensität; sie bietet den Vorteil der einfachsten Apparatur.

Die dritte Methode eignet sich, auszer für Ruheversuche, überdies für Arbeitsversuche mit gröszerem O_2-Verbrauch als 2500 ccm pro Minute. Die Apparatur der letzteren Methode stellt einen Universalapparat zur graphischen Bestimmung des Gesamtgaswechsels in Ruhe und während Arbeit dar.

Die hier beschriebenen Methoden der graphischen Gaswechselbestimmung bieten folgende Vorteile:

1. Es werden genaue Atmungskurven registriert, so dasz man eine objektive und jederzeit zur Reproduktion bereite Wiedergabe aller erwünschten Gaswechseldaten erhält.

2. Daher braucht das Ausmessen und Ausrechnen der Versuchsergebnisse aus den Kurven nicht sofort nach dem Versuch vorgenommen zu werden, sondern kann zu jeder Zeit geschehen.

3. Es wird eine grosze Zeitersparnis erhalten, weil alle gasanalytischen Masznahmen fortfallen und die Ermittlung der Gaswechseldaten aus den Kurven sehr einfach ist. Das Ausmessen und Ausrechnen von allen O_2- und CO_2-Kurven in einem halbstündigen Arbeitsversuch mit Bestimmung von acht respiratorischen Quotienten und ebensoviel O_2-Verbrauchszahlen dauert mit der graphischen Methodik 40—50 Minuten; mit der gasanalytischen Methodik würde man mindestens 3 Stunden dazu brauchen.

4. Die Ausführung der Versuche sowie die Einrichtung der Apparate macht die hier beschriebenen Methoden im Gegensatz zu anderen graphischen Methoden völlig unabhängig von Temperaturschwankungen, eine Tatsache, welche für volumetrische Bestimmungen von Gasgemischen von ausschlaggebender Bedeutung ist.

Die Genauigkeit der graphischen Methode im Arbeitsversuche ist eine sehr gute; die Grösze der Differenzen in allen Kontrollversuchen geht sicher nicht über die Streuung der Kontrollen bei anderen Methoden hinaus, ist meistens deutlich kleiner.

UNTERSUCHUNGEN UEBER DEN GASWECHSEL DES MENSCHEN BEI STATISCHER ARBEIT [1])

VON

J. G. DUSSER DE BARENNE UND G. C. E. BURGER.

Das Kapitel der Stoffwechselvorgänge bei der Muskelarbeit ist ein seit *Lavoisiers* Zeiten in seinen verschiedenen Richtungen öfters durchforschtes Gebiet. Gerade in den letzten 15 Jahren haben unsere Kenntnisse auf diesem Gebiete, durch die Untersuchungen von EMBDEN, A. V. HILL und MEYERHOF und ihren Mitarbeitern eine weitgehende Vertiefung erfahren. So konnte nun HILL in den letzten Jahren, fuszend auf diesen neueren Ergebnissen über den Energieumsatz bei der Kontraktion des isolierten Kaltblutermuskels, den Versuch machen diese Ergebnisse auf die Kontraktion der menschlichen Muskeln zu übertragen und die Stoffwechselvorgänge bei der menschlichen Muskelarbeit einer eingehenden Analyse zu unterwerfen. In ausführlichen Versuchsreihen haben HILL und seine Mitarbeiter, von denen hier besonders LONG, LUPTON und FURUSAWA zu nennen sind, dargetan, dasz sich bei der Kontraktion der sich im menschlichen Körper befindlichen Muskeln, dieselbe Stoffwechselvorgänge abspielen, wie sie von ihm und MEYERHOF am ausgeschnittenen Froschmuskel nachgewiesen worden sind.

Die von HILL c. s. untersuchte Arbeit ist fast ausschlieszlich die sog. *phasische* Arbeit (Laufen im Freien, stehendes Laufen [„standing running"]) gewesen. Die sog. *statische* Arbeit ist verhältnismäszig nur sehr wenig untersucht worden. Und doch hat auch diese Arbeitsform ihr Interesse, denn sie spielt im menschlichen Leben, in verschiedenen Berufen eine bedeutende Rolle; die bei jeder statischen Arbeit sehr schnell auftretende, auffallende Ermüdung ist z. B. praktisch wichtig.

Die letzte uns bekannte ausführliche Untersuchung über den Gaswechsel bei der menschlichen statischen Arbeit sind die 2 von LINDHARD [2]) veröffentlichten Mitteilungen seiner Gaswechselversuche während und nach statischer Arbeit verschiedener Intensität. Bei diesen Versuchen stellte sich heraus, dasz die Sauerstoffaufnahme

---

[1]) Pfl. Arch. Bd. 218. p. 239.

[2]) J. Lindhard, Skandin. Arch. f. Physiol. **40**, 145. 1920.

während statischer Arbeit verhältnismäszig wenig ansteigt, dasz aber sofort nach Beendigung der Arbeit eine starke Zunahme des O_2-Verbrauches der Versuchsperson auftritt. LINDHARD bringt diese Ergebnisse in Zusammenhang mit Versuchsergebnissen von VERZÁR[1], der an seinem Gastrocnemiuspräparate feststellte, dasz während einer starken tetanischen Reizung des Muskels, der O_2-Verbrauch nur wenig zunimmt, aber sofort *nach* Aufhören der Kontraktion beträchtlich ansteigt und dasz der Blutstrom im Muskel während des Tetanus bedeutend abnimmt. LINDHARD schlieszt aus seinen Untersuchungen, „dasz die statisch kontrahierten Muskeln dem Blutstrom ein mechanisches Hindernis entgegensetzen, dasz die statische Muskelarbeit daher in groszer Ausdehnung anaerob ist und dasz die bei statischer Muskelarbeit schnell auftretende starke Ermüdung von einer Anhäufung von Milchsäure in den arbeitenden Muskeln herrührt".[2])

Nach LINDHARD trifft seine Auffassung für statische Arbeit verschiedener Intensität zu. Es schien uns von vornherein fraglich, ob diese Erklärung auch für statische Arbeit geringer Intensität zutreffend ist, weil wir uns doch schwer vorstellen konnten, dasz auch dabei die tatsächlich schnell auftretende Ermüdung auf eine schlechte Durchblutung der tetanisch kontrahierten Muskeln zurückzuführen sei.

Wir haben uns daher die Aufgabe gestellt den Gesamtgaswechsel bei leichterer statischer Arbeit zu vergleichen mit dem Gaswechsel bei phasischer Arbeit von gleicher Intensität, d. h. von ungefähr derselben Sauerstoffaufnahme pro Minute während der Arbeit.

Grundbedingung derartiger Versuche ist, dasz die Atmung der Versuchsperson während des ganzen Versuches, speziell aber während der Arbeitsperiode möglichst wenig beeinträchtigt ist. Aus diesem Grunde wurde als statische Arbeitsform die Stellung gewählt, wobei die Versuchsperson mit bis zu etwa 130° gebeugten und gespreizten Knien und etwas gehobenen Fersen gerade steht. Bei dieser Stellung ist die Atmung praktisch unbelästigt. Es wurde diese Stellung während 3 Minuten beibehalten, was allerdings im Anfang manchmal schwer fiel. Viel länger läszt sich diese Arbeit nicht leisten; es stellen sich dann meistens, besonders im Quadriceps ziemlich scharf lokalisierte, stechende, brennende Schmerzen ein, die ein Weiterführen der Arbeit bald unmöglich machen. Auszerdem stellen sich dann auch noch Zuckungen in den arbeitenden Muskeln und kleine Bewegungen in den Fusz-, Knie- und Hüftgelenken ein, so dasz die Arbeit dann nicht mehr

[1]) F. Verzàr, Journ. of physiol. **44**, 243. 1912; **45**, 39. 1912; Ergebn. d. Physiol. **15**, 1. 1916.

[2]) J. Lindhard, l. c. S. 194.

eine rein statische ist. Auch aus diesem Grunde ist eine statische Arbeitsperiode von länger als 3 Minuten nicht gestattet. Als phasische Arbeit derselben Intensität wurde stehendes Gehen, auch während 3 Minuten angewandt mit einer Geschwindigkeit von 84 Schritten pro Minute. Für weitere Einzelheiten der Methodik sei auf folgenden Abschnitt verwiesen.

Methodik der Versuche.

Vor Anfang des eigentlichen Versuches legte sich die Versuchsperson (Vp.) während etwa 30—40 Min. in einen bequemen Lehnsessel hin. Aus praktischen Gründen war es uns unmöglich, diese Versuche morgens auszuführen und konnten sie erst um etwa 14 Uhr 30 Min. anfangen. Die Vp. war somit nicht nüchtern, sondern hatte um etwa 12 Uhr 30 Min. bis 13 Uhr einen kleinen Lunch zu sich genommen. Durch diesen Umstand liegen die Ruhewerte des Gaswechsels in diesen Versuchen über den Standardwert; es braucht aber dieser Faktor nicht als störend für unsere Versuche betrachtet zu werden, weil es sich immer um Vergleichszahlen handelt und auszerdem die Reihenfolge der 2 Versuchsabschnitte öfters gewechselt wurde, so dasz in einem Teil der Versuche der Abschnitt mit phasischer Arbeit zuerst genommen wurde, im anderen Teil der Versuche der Abschnitt mit statischer Arbeit voranging.

Die Methode, welche für die Bestimmung des Gaswechsels verwendet wurde, war die *graphische,* in der vorangehenden Mitteilung beschriebene Methode. Diese Methode bietet den Vorteil, dasz eine Reihe von Bestimmungen der O_2-Aufnahme, Kohlensäureabgabe und respiratorischen Quotienten in verhältnismäszig sehr kurzer Zeit vorgenommen werden können. Die 2 verschiedenen Arbeitsformen können somit schnell hintereinander untersucht werden, sobald der Gaswechsel nach der Arbeit aus dem ersten Versuchsabschnitt wieder ganz normal geworden ist. Auszerdem ist es sehr wichtig, dasz man während des ganzen Versuches sich davon überzeugen kann, dasz die Atmung regelmäszig und ohne Behinderung vonstatten geht, was mit der graphischen Methode leicht möglich, mit den anderen Methoden aber schwer durchzuführen ist.

Beim Anfang des Versuches setzte die Vp. die Nasenklemme auf, nahm das Mundstück des Gaswechselapparates in den Mund und atmete nunmehr zunächst noch 3 Min. im Apparat um sich „anzupassen". Nach dieser Vorperiode wurde nun je eine 2 Min. dauernde O_2- und CO_2-Kurve geschrieben, wobei die Vp. noch immer in seiner halbliegenden Haltung verharrte. Unmittelbar nach dieser Bestimmung des Ruhewertes des Gaswechsels wurde die Arbeit angefangen, wozu die

Vp. sich von ihrem Stuhl erhob und entweder die angegebene Haltung für die statische Arbeit einnahm oder mit der phasischen Arbeit anfing. Die Unregelmäszigkeiten, welche die Aenderung der Lage in der Atmungskurve zur Folge hat, sind nur von sehr kurzer Dauer; es wurde somit aus diesem Grunde die erste halbe Minute der Arbeitskurve nicht verwertet und auch, weil dann erst die der Arbeit entsprechende Zunahme des Gaswechsels genügend gestiegen ist.

Sofort nach der Arbeit nahm die Vp. wieder ihre ursprüngliche Ruhelage ein und wurden noch abwechselnd einige CO_2- und O_2-Kurven geschrieben, von je 1,5—2 Min. Dauer. Auch beim Uebergang von Arbeit zur Ruhe kommt eine kurze Periode vor, welche bei der Berechnung des Gaswechsels nicht mitgenommen wird, wie in der vorigen Mitteilung schon ausführlich auseinandergesetzt worden ist. Man könnte meinen, dasz das Sichhinsetzen der Vp. ihren Atmungstypus dermaszen beeinflussen würde, dasz dieser Umstand die ganze erste Kurve nach der Arbeit unbrauchbar mache. Wir haben deshalb einige besondere Versuche angestellt, in welche die Vp. während der Ruhephasen des Versuches nicht in einem Lehnsessel halb liegend sasz, sondern an einer Tischkante angelehnt in halb sitzender, halb stehender Stellung sich befand. Es sei hier schon bemerkt, dasz, wie weiter unten noch näher erörtert werden wird, diese Versuche zeigten, dasz das Hinsetzen im Lehnsessel keinen störenden Einflusz auf die Gaswechselbestimmungen unmitteıbar nach der Arbeit hat.

Die Gaswechselbestimmungen wurden meinstens bis 14 Min. nach Beendigung der Arbeit fortgestezt. Es zeigte sich, dasz dann der Gaswechsel meistens schon wieder zu seinem Ruhewert herabgesunken war. Zwischen dem 1. und 2. Versuchsabschnitt wurde aber sicherheitshalber immer wenigstens eine Pause von 20 Min., öfters von 30 Min. eingeschaltet, worin die Vp. bequem und bewegungslos im Lehnsessel liegend sich befand. Nicht nur wurde versucht, eine etwaige Beeinflussung der Ergebnisse durch eine bestimmte Reihenfolge der Versuchsabschnitte auszuschlieszen, indem phasische bzw. statische Arbeit in je einer Hälfte der Versuché zuerst genommen wurde, aber auszerdem wurde die Reihenfolge der einzelnen CO_2- und O_2-Kurven öfters gewechselt, u. a. auch, um in der unmittelbar auf die Arbeit folgenden Periode sowohl über CO_2- als CO_2-Kurven verfügen zu können. Zur näheren Erläuterung sei hier die Einleitung von 2 verschiedenen Versuchen wiedergegeben.

I			II		
O_2-Kurve . . .	2 Min.	Ruhe	O_2-Kurve . . .	2 Min.	Ruhe
CO_2-Kurve . .	2 „	„	CO_2-Kurve . .	2 „	„
O_2-Kurve . . .	0,5 „	„	O_2-Kurve . . .	0,5 „	Arbeit*)
CO_2-Kurve . .	1,25 „	Arbeit*)	CO_2-Kurve . .	1,25 „	„
O_2-Kurve . . .	1,25 „	„	O_2-Kurve . . .	1,25 „	„
CO_2-Kurve . .	2 „	Ruhe	O_2-Kurve . . .	2 „	Ruhe
O_2-Kurve . . .	2 „	„	CO_2-Kurve . .	2 „	„
CO_2-Kurve . .	2 „	„	O_2-Kurve . . .	2 „	„
usw			usw.		

*) Nicht verwertete Kurven.

Selbstverständlich sind auch noch andere Einteilungen möglich und zum Teil auch von uns benutzt worden.

Versuchsergebnisse.

Abb. 1a u. b gibt ein Beispiel der in einem solchen Versuch gewonnenen Kurven; das Protokoll lautet:

15. X. 1926. Vp. D. de B. Gewicht 97 Kilo. Körperlänge 179 cm. Lunch 12 Uhr 30 Min. Von 14 Uhr bis 14 Uhr 30 Min. ganz still im Lehnsessel halb sitzend halb liegend zugebracht.

1. Versuchshälfte. 14 Uhr 30 Min. bis 14 Uhr 33 Min.: Anpassungsvorperiode am Apparat.

14 Uhr 33 Min. bis 14 Uhr 35 Min.: O_2-Kurve 1; 14 Uhr 35 Min. bis 14 Uhr 37 Min.: CO_2-Kurve (Ruhewerte des Gaswechsels).

14 Uhr 37 Min. bis 14 Uhr 40 Min.: Phasische Arbeit, stehendes Gehen, 84 Schritte pro Minute; 14 Uhr 37 Min. bis 14 Uhr 37 Min. 30 Sek. CO_2-Kurve 2 (nicht verwertet); 14 Uhr 37 Min. 30 Sek. bis 14 Uhr 38 Min. 30 Sek. CO_2-Kurve 3; 14 Uhr 38 Min. 30 Sek. bis 14 Uhr 40 Min. CO_2-Kurve 4.

14 Uhr 40 Min.: Versuchsperson setzt sich wieder im Lehnsessel hin.

14 Uhr 40 Min. bis 14 Uhr 42 Min. CO_2-Kurve 5, unmittelbar nach der Arbeit und dann noch bis 14 Uhr 53 Min. 30 Sek. abwechselnd O_2- und CO_2-Kurven. Dauer dieses ganzen Versuchsabschnittes 20,5 Min. Temperatur der Atemvolumschreiber 14,5—14,7°; korrigierter Barometer 755 mm Hg.

2. Versuchshälfte. 14 Uhr 53 Min. 30 Sek. bis 15 Uhr 8 Min. bleibt die Vp. bewegungslos im Lehnsessel liegend sitzen.

15 Uhr 8 Min. bis 15 Uhr 11 Min.: Anpassungsvorperiode.

15 Uhr 11 Min. bis 15 Min. Ruhe-Kurven 1 und 2.

15 Uhr 15 Min. bis 15 Uhr 18 Min.: Statische Arbeit. 15 Uhr 18 Min. bis 15 Uhr 20 Min. CO_2-Kurve 5a und 5b, unmittelbar nach der Arbeit.

15 Uhr 20 Min. Vp. setzt sich wieder.

15 Uhr 20 Min. bis 15 Uhr 33 Min. 30 Sek.: Abwechselnd O_2- und CO_2-Kurven. Temperatur der Atemvolumschreiber 14,8—15°.

Die Werte des O_2-Verbrauches und der RQ. sind in den 2 Teilen von Abb. 1 über den betreffenden Kurven eingetragen.

Wir haben nun eine Reihe von solchen Versuchen vorgenommen und zwar an den Verfassern als Versuchspersonen. D. de B. wiegt 97 kg und ist 179 cm lang, G. C. F. B. wiegt 99 kg und ist 183 cm lang. An der erstgenannten Vp. wurden 5, an der zweiten 10 Versuche nach obigem Muster ausgeführt, wobei, wie schon auf S. 125 erwähnt, die Reihenfolge der Versuchsabschnitte mehrmals gewechselt wurde. Die Berechnung der Gaswechseldaten wurde nach der in der vorangehenden Mitteilung beschriebenen Methode gemacht. Die Resultate dieser Versuchsreihen sind in den Tabellen 1 und 2 auf S. 129 und 130 zusammengestellt.

Nach Beendigung dieser Versuchsreihen stellte es sich heraus, dasz es notwendig war, noch einige Versuche zu machen, um speziell über den RQ. unmittelbar nach der statischen Arbeit mehr Daten zu erhalten. Zu diesem Zwecke wurden bei beiden Vp. je 5 kürzere Versuche über die statische Arbeit gemacht, wobei stets sofort nach der Arbeit eine CO_2-Kurve geschrieben wurde. Diese Versuche wurden also nach der Arbeit nicht so lange fortgesetzt wie die der ersten Versuchsreihen; die Dauer dieser kürzeren Versuche betrug 14,5 Minuten. Es handelt sich in diesen Versuchsreihen um die schon auf S. 125 erwähnten Versuche, wo die Vp. vor und nach der Arbeit nicht in einem Lehnsessel sasz, sondern sich halb stehend, halb sitzend an einer Tischkante anlehnte, so dasz wir durch diese Versuche zu gleicher Zeit eine Antwort bekamen auf die Frage, ob vielleicht das Einnehmen einer halb sitzenden, halb liegenden Körperhaltung aus mechanischen Atmungsgründen einen Einflusz auf die Gaswechseldaten gehabt haben könnte. Im ganzen sind an D. de B. und an B. je 5 von solchen Doppelversuchen gemacht worden, deren Ergebnisse in den Tabellen 3 und 4 auf S. 132 u. 133 zusammengestellt sind.

Da die Ruhehaltung in diesen Versuchen eine andere war als in den ersten 2 Versuchsreihen (die der Tab. 1 und 2), haben wir die Sauerstoffwerte dieser kürzeren Versuche nicht zur Aufstellung der Kurven in den nachfolgenden Abbildungen verwertet. Gegen eine solche Verwendung der RQ.-Daten aus diesen Versuchen lag natürlich kein Bedenken vor. In dieser Weise sind in den Abb. 2 und 3 die Durchschnittswerte der Tab. 1 für den O_2-Verbrauch und in den Abb. 4 und 5 die Durchschnittswerte der Tab. 2 und 4 für die RQ. kurvenmäszig dargestellt.

Die Tabelle 2 zeigt eine ziemlich starke Schwankung des RQ. nach

der statischen Arbeit bei der Vp. G. C. E. B. Nachdem der RQ. von einem hohen Werte unmittelbar nach der Arbeit nach 1,5 Minuten

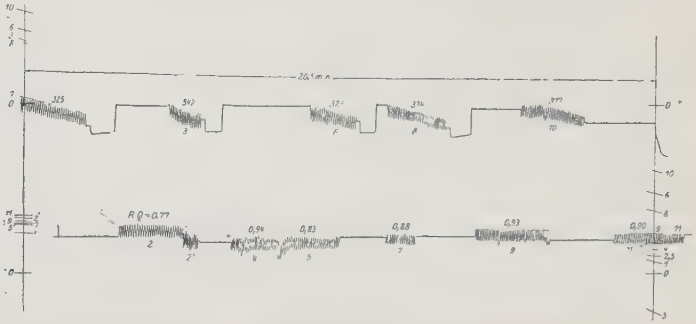


Abb. 1a. Kurvenblatt I. Phasische Arbeit. Versuchsperson D. de B. 15. X. 26. Temp. Atemvol. schr. = 14,6—14,7°. Korr. Barom. = 755 mm. Hg. Einrichtung des Versuches: 29 Min. still gesessen, 3 Min. angepaszt.

Kurve 1 = O_2-Kurve über 2 Min.
Kurve 2 = CO_2-Kurve über 2 Min. } Ruhegaswechsel

Kurve 2′ = CO_2 über 1/2 Min. (nicht benutzt)
Kurve 3 = O_2-Kurve über 1 Min.
Kurve 4 = CO_2-Kurve über 1 1/2 Min. } Arbeitsgaswechsel (80 Schritte pro Min.)

Kurve 5 = CO_2-Kurve über 2 Min.
Kurve 6 = O_2-Kurve über 1 1/2 Min.
Kurve 7 = CO_2-Kurve über 2 Min.
Kurve 8 = O_2-Kurve über 2 Min.
Kurve 9 = CO_2-Kurve über 2 Min.
Kurve 10 = O_2-Kurve über 2 Min.
Kurve 11 = CO_2-Kurve über 2 Min. } Ruhe-Nachperiode

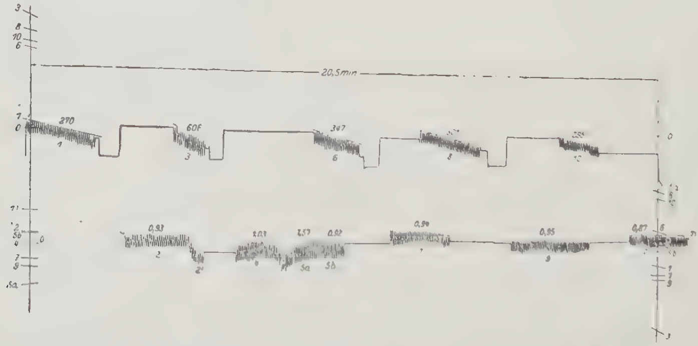


Abb. 1b. Kurvenblatt II. Statische Arbeit. Vp. D. de B. 15. X. 26. Zwischen dem Versuchsabschnitt von Blatt I und dem von Blatt II 33 Min. still gesessen Einrichtung des Versuches ganz wie in Blatt I. Temp. Atemvol. sch. = 14,8—15_0 C. Korrigiertes Barometer = 755 mm Hg. Reduktionsfaktor also = 0,926. Vergr. 18/46,5 der Originalkurve.

Tabelle 1. *Die Sauerstoffverbrauchzahlen (pro Min. [reduziert]).*

Datum	Statische Arbeit										Phasische Arbeit									
	Vor der Arbeit	Min. d. Arbeit		Minute nach der Arbeit							Vor der Arbeit	Min. d. Arbeit		Minute nach der Arbeit						
		1	3	1	$2^3/_4$	5	$6^1/_2$	9	11	13		1	3	1	3	5	7	9	11	13
Versuchsperson B.																				
29. V. 1926	372	—	732	601	—	320	—	300	—	326	311	—	842	489	—	308	—	294	—	231
2. VI. 1926	365	—	847	383	—	292	—	292	—	390	349	—	787	385	—	403	—	385	—	295
5. VI. 1926	324	—	859	429	—	354	—	286	—	355	303	—	570	372	—	282	—	308	—	291
8. VI. 1926	292	—	888	523	—	281	—	301	—	260	327	—	852	462	—	322	—	425	—	352
10. VI. 1926	384	—	690	422	—	337	—	279	—	341	330	—	586	459	—	343	—	303	—	264
12. VI. 1926	368	—	842	511	—	423	—	317	—	233	318	—	1042	414	—	366	—	294	—	329
15. VI. 1926	299	—	948	481	—	367	—	336	—	357	345	—	751	608	—	458	—	326	—	324
17. VI. 1926	326	—	669	380	—	281	—	294	—	313	257	—	1161	421	—	451	—	307	—	292
24. VI. 1926	304	—	921	439	—	346	—	356	—	244	298	—	1005	437	—	387	—	360	—	290
26. VI. 1926	390	—	736	372	—	290	—	263	—	325	322	—	926	427	—	411	—	355	—	339
26. I. 1927	396	644	—	—	284	—	308	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27. I. 1927	343	717	—	—	319	—	269	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28. I. 1927	341	690	—	—	331	—	261	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29. I. 1927	376	667	—	—	316	—	314	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30. I. 1927	309	718	—	—	270	—	271	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Durchschnitt:	346	687	817	454	304	329	285	302	—	314	316	—	852	417	—	373	—	336	—	300
Versuchsperson D. de B.																				
13. X. 1926	347	482	—	411	—	317	—	319	—	329	325	582	—	385	—	349	—	300	—	343
15. X. 1926	270	606	—	—	347	—	301	—	295	—	325	542	—	—	323	—	334	—	317	—
16. X. 1326	349	637	—	448	—	342	—	344	—	327	291	580	—	386	—	314	—	325	—	356
14. XII. 1926	374	518	—	—	309	—	385	—	314	—	328	519	—	—	333	—	304	—	263	—
20. XII. 1936	258	424	—	—	326	—	304	—	355	—	298	520	—	—	365	—	346	—	341	—
15. I. 1927	344	479	—	—	457	—	335	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26. I. 1927	332	609	—	—	370	—	340	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28. I. 1927	376	667	—	—	319	—	322	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29. I. 1927	322	578	—	—	333	—	348	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30. I. 1927	282	592	—	—	303	—	283	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Durchschnitt:	325	559	—	430	346	330	327	332	321	328	313	549	—	386	340	332	328	313	307	350

Tabelle 2. Die respiratorischen Quotienten.

Datum	Statische Arbeit									Phasische Arbeit								
	Vor der Arbeit	Min. d. Arbeit		Minute nach der Arbeit						Vor der Arbeit	Min. d. Arbeit		Minute nach der Arbeit					
		1	3	½	½	3	4½	7	11		1	3	1	3	5	7	9	11
Versuchsperson B.																		
29. V. 1926	0,71	0,88	—	—	—	1,14	—	0,91	0,83	0,83	0,90	—	—	0,83	—	0,79	—	0,93
2. VI. 1926	0,68	0,90	—	—	—	1,02	—	0,86	0,98	0,71	0,99	—	—	0,67	—	0,94	—	0,99
5. VI. 1926	0,81	0,86	—	—	—	1,09	—	0,95	0,85	0,77	0,83	—	—	0,75	—	0,97	—	0,75
8. VI. 1926	0,87	1,00	—	—	—	1,15	—	0,90	0,84	0,70	1,02	—	—	0,88	—	0,85	—	0,89
10. VI. 1926	0,87	0,87	—	—	—	1,05	—	0,79	0,76	0,98	0,88	—	—	0,96	—	0,74	—	0,80
12. VI. 1926	0,85	0,96	—	—	—	1,14	—	1,00	0,78	0,80	0,95	—	—	0,79	—	0,91	—	0,89
15. VI. 1926	0,95	0,95	—	—	—	1,11	—	0,83	0,86	0,89	0,95	—	—	0,87	—	0,92	—	0,99
17. VI. 1926	0,75	0,94	—	—	—	0,93	—	0,87	0,86	0,87	1,18	—	—	0,78	—	0,92	—	0,91
24. VI. 1926	0,86	0,94	—	—	—	1,24	—	0,93	0,87	0,87	0,97	—	—	0,95	—	0,94	—	0,86
26. VI. 1926	0,87	0,90	—	—	—	1,21	—	0,85	0,77	0,94	0,96	—	—	0,90	—	0,86	—	0,86
26. I. 1927	0,84	—	0,95	2,00	1,00	—	0,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27. I. 1927	0,88	—	0,93	1,11	1,11	—	0,86	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28. I. 1927	0,81	—	0,96	1,13	1,13	—	0,84	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29. I. 1927	0,86	—	0,93	1,64	0,95	—	0,86	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30. I. 1927	0,98	—	0,96	1,80	0,86	—	0,93	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Durchschnitt:	0,84	0,92	0,95	1,54	1,01	1,11	0,89	0,89	0,84	0,84	0,96	—	—	0,84	—	0,88	—	0,89
Versuchsperson D. de B.																		
13. X. 1926	0,77	—	0,99	—	—	0,91	—	0,96	0,92	0,88	—	0,96	—	0,97	—	0,91	–	0,97
15. X. 1926	0,93	—	1,03	1,57	0,92	—	0,94	0,94	0,91	0,77	—	0,94	0,82	—	0,88	—	0,93	—
16. X. 1926	0,79	—	0,91	—	—	0,97	—	0,92	0,94	0,82	—	0,88	—	0,99	—	1,10	—	1,00
14. XII. 1926	0,88	—	0,96	1,00	1,00	—	—	0,95	0,91	0,92	—	0,96	0,87	—	0,97	—	0,92	—
20. XII. 1926	0,86	—	1,03	2,36 (?)	1,29	—	0,94	0,86	0,86	0,89	—	0,94	0,96	—	1,00	—	0,97	—
15. I. 1927	0,81	—	0,96	1,54	0,84	—	0,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26. I. 1927	0,79	—	0,96	1,35	0,90	—	0,90	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28. I. 1927	0,83	—	0,93	1,51	0,86	—	0,81	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29. I. 1927	0,86	—	0,97	1,27	0,87	—	0,87	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30. I. 1927	0,93	—	0,95	1,35	1,00	—	0,93	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Durchschnitt:	0,85	—	0,97	1,49	0,96	0,94	0,90	—	0,91	0,86	—	0,94	0,88	0,98	0,95	1,00	0,94	0,99

schon auf 1,01 gesunken ist, steigt er in der folgenden Minute wieder bis zu 1,11 an. Wir meinen, dasz diese letzte Steigung nicht wesentlich und nur daraus zu erklären ist, dasz die Daten der Versuche, aus denen der Durchschnittswert genommen wurde, in diesen beiden Fällen weit auseinanderliegen. Wir kommen auf diesen Punkt bei der näheren Besprechung des RQ. zurück, wollen hier nur bemerken, dasz wir darum diese Schwankung in der Abb. 4 nicht zum Ausdruck gebracht haben. Es ist dieser der mit ⊙ markierte RQ. Dieselbe Schwankung zeigt sich, wenn auch weniger deutlich, in den Werten des O_2-Verbrauches dieser Vp. B.

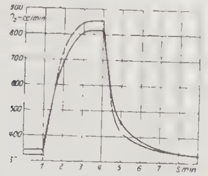


Abb. 2. Kurven des O_2-Verbrauches vor, während und nach Arbeit bei der Vp. B. – – – – = Kurve der phasischen Arbeit, ——— = Kurve der statischen Arbeit. Arbeitsdauer vom Ende der 1. bis zum Ende der 4. Minute.

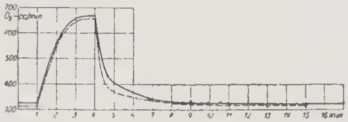


Abb. 3. Kurven des O_2-Verbrauches vor, während und nach Arbeit der Vp. D. d. B. – – – – = Kurve der phasischen Arbeit, ——— = Kurve der statischen Arbeit. Arbeitsdauer vom Ende der 1. bis zum Ende der 4. Minute.

Wenden wir uns zuerst der Besprechung des Sauerstoffverbrauches zu, so sehen wir aus den Abb. 2 und 3, dasz der mittlere O_2-Verbrauch während statischer und phasischer Arbeit praktisch denselben Verlauf hat. Unsere Absicht, diese beiden Arbeitsformen von gleich groszer Intensität, d. h. gleich groszer Sauerstoffaufnahme zu machen, ist also sehr gut gelungen. Bei der Vp. B. hat die phasische Arbeit eine etwas gröszere O_2-Aufnahme als die statische Arbeit zur Folge, bei der Vp. D. de B. ist die Sachlage in dieser Beziehung gerade umgekehrt. Die O_2-Aufnahme steigt während beider Arbeitsformen sehr schnell an. Aus Tabelle 1 geht deutlich hervor, dasz in keinem einzigen Falle eine Zunahme des Sauerstoffverbrauchs unmittelbar nach der statischen Arbeit aufgefunden wurde. Die Rückkehr zum normalen Ruheumsatz verläuft für die beiden Arbeitsformen bei beiden Versuchspersonen parallel. Bei D. de B. fällt die O_2-Aufnahme nach der phasischen Arbeit etwas steiler ab als nach der statischen Arbeit, bei B. ist dieses Verhalten noch deutlicher. Ein systematischer Unterschied im Verlaufe der O_2-Aufnahme während und nach den beiden Arbeitsformen war somit in unseren Versuchen nicht festzustellen.

Diese Ergebnisse sind nicht im Einklang mit den Resultaten LINDHARDS, der eine sehr beträchtliche Zunahme des O_2-Verbrauches un-

mittelbar nach statischer Arbeit fand. Dieser Anstieg der O_2-Aufnahme ist aber in den verschiedenen von ihm untersuchten Formen von statischer Arbeit sehr verschieden grosz. Während z. B. bei LINDHARDS Vp. E. H. die O_2-Aufnahme nach statischer Arbeit, nach „Beugehang im Zwiegriff" und nach „Liegen vorlings" um 53 bezw. 46 % ansteigt, ist diese Zunahme nach Einnahme der „Hockstellung" und nach „freiem Liegestütz vorlings" nur 8 bzw. 6 % [1]). Man kann dieses Resultat nicht ohne weiteres aus der Intensität der verschiedenen Uebungen erklären. Der Liegestütz vorlings ist die leichteste Arbeit, was hervorgeht aus der geringen Gaswechselsteigerung pro Minute Arbeitsdauer berechnet. [2]) Nach diesem Maszstabe musz aber die Hockstellung als eine der schwereren statischen Uebungen angesehen werden. Wir dürfen auch nicht die von uns eingenommene Stellung bei der statischen Arbeit mit der Hockstellung von LINDHARDS Vp. identifizieren; die letztere Arbeit ist viel schwerer, was schon daraus hervorgeht, dasz diese Hockstellung von LINDHARDS Versuchspersonen

Tabelle 3. *Sauerstoffverbrauch (pro Min. [reduziert]).*

Datum	Statische Arbeit.				Phasische Arbeit			
	Vor der Arbeit	3. Minute der Arbeit	Minute nach der Arbeit		Vor der Arbeit	3. Min. der Arbeit	Minute nach der Arbeit	
			3	7			3	7
			Versuchsperson B.					
15. VI. 1927	350	734	376	334	311	791	333	333
16. VI. 1927	341	562	359	375	404	888	378	376
18. VI. 1927	499	700	394	326	433	667	470	399
21. VI. 1927	396	673	302	332	364	776	353	326
23. VI. 1927	395	758	328	343	324	655	399	358
Durchschnitt:	396	683	352	342	367	755	387	358
			Versuchsperson D. de B.					
28. V. 1927	332	387	290	312	262	658	356	400
30. V. 1927	314	406	349	301	302	649	351	291
31. V. 1927	248	550	310	362	310	509	345	296
3. VI. 1927	276	503	292	240	264	505	272	277
10. VI. 1927	323	552	324	299	260	637	310	251
Durchschnitt:	299	480	313	283	280	592	327	303

[1]) Bei dem Handstand ist sogar der O_2-Verbrauch nach der Arbeit kleiner als während der Arbeit. Lindhard erklärt das daraus, dasz in dieser Stellung die Arbeit nicht rein statisch ist.

[2]) Lindhard, l. c. S. 207. Tabelle Stab 6.

Tabelle 4. *RQ.*

Datum	Statische Arbeit					Phasische Arbeit				
	Vor der Arbeit	3. Min. der Arbeit	Minute nach der Arbeit			Vor der Arbeit	3 Min. der Arbeit	Minute nach der Arbeit		
			1/2	1 1/2	4 1/2			1/2	1 1/2	4 1/2
Versuchsperson B.										
15. VI. 1927	0,88	0,89	1,68	0,94	0,82	0,84	0,91	0,92	0,92	0,81
16. VI. 1927	0,72	0,81	1,31	1,05	0,92	0,81	—	1,40	0,92	0,88
18. VI. 1927	0,84	0,93	1,82	0,94	0,83	0,96	0,95	0,92	0,92	0,90
21. VI. 1927	0,77	0,93	0,89	0,89	0,78	0,89	0,97	0,94	0,94	0,90
23. VI. 1927	0,84	0,95	1,50	1,50	0,76	0,84	0,94	0,95	0,95	0,92
Durchschnitt:	0,81	0,90	1,44	1,06	0,82	0,87	0,94	1,03	0,93	0,88
Versuchsperson D. de B.										
28. V. 1927	0,84	0,93	1,12	1,12	0,85	0,73	0,88	0,89	0,89	0,84
30. V. 1927	0,78	0,84	1,14	1,14	0,86	0,78	0,87	0,83	0,83	0,84
31. V. 1927	0,82	1,00	1,39	0,86	0,90	0,81	0,96	1,07	1,07	0,96
3. VI. 1927	0,87	0,93	1,81	0,91	0,93	0,76	0,90	1,61	0,88	0,93
10. VI. 1927	0,84	0,97	1,56	1,08	0,90	0,93	0,96	0,91	0,91	0,93
Durchschnitt:	0,83	0,93	1,40	1,02	0,89	0,80	0,91	1,06	0,92	0,90

nur 1 Min. 28 Sek. ausgehalten werden konnte, während wir unsere statische Arbeitsform während 3 Minuten durchführen konnten. Der Unterschied ist wahrscheinlich vor allem darin zu suchen, dasz in der schwedischen Gymnastik es üblich ist, bei dieser Arbeit die Fersen maximal zu heben, wobei also eine sehr intensive Anspannung der Unterbeinmuskulatur stattfindet. Wir haben uns aber damit begnügt die Fersen nur so weit zu heben, als es für eine bequeme Stellung nötig war. Wo nun bei leichterer statischer Arbeit, welche verhältnismäszig lang hintereinander fortgeführt werden kann und wurde, auch LINDHARD nur einen sehr kleinen Anstieg des O_2-Verbrauches nach statischer Arbeit findet („freier Liegestütz vorlings"), andererseits selbst bei der schwedischen Hockstellung, die eine viel schwerere Arbeit als die unsere darstellt, dieser Anstieg doch nur wenig ausgeprägt ist (ca. 8%), da kann man unseres Erachtens aus diesen Ueberlegungen das Ausbleiben einer solchen Zunahme des O_2-Verbrauches unmittelbar nach der Arbeit, aus dem leichteren Charakter der statischen Arbeit in unseren Versuchen ungezwungen erklären.

Wir können nun aber aus dem Verlauf der O_2-Aufnahme während und nach der Arbeit noch einige wichtige Schluszfolgerungen ziehen. Nach HILL musz man bei der Muskelarbeit einen prinzipiellen Unterschied machen zwischen zwei Intensitäten, und zwar einem „sta-

tionären Zustand" (steady state) und einer Arbeit, welche wegen zu geringer O_2-Zufuhr nur während kurzer Zeit fortgeführt werden kann. Im letzteren Falle kann der Blutkreislauf nicht den hohen Ansprüchen der maximal arbeitenden Muskeln Genüge leisten und es bildet sich ein stets zunehmendes Sauerstoffdefizit aus, wofür HILL den charakteristischen Ausdruck von „Sauerstoffschuld" (oxygen debt) geprägt hat.

Es stellt sich nun heraus, dasz es sich bei unseren Versuchen während statischer Arbeit um einen stationären Zustand im Sinne HILLS handelt, was schon aus der einfachen Ueberlegung hervorgeht, dasz der Verlauf der O_2-Verbrauchskurve bei der statischen Arbeit genau diejenige einer sehr leichten phasischen Arbeit, wie in unseren Versuchsabschnitten mit phasischer Arbeit, folgt. Direkt bewiesen wird aber der stationäre Zustand bei unserer statischen Arbeit durch die sehr gute Uebereinstimmung der Grösze des O_2-Defizits, welches im Anfang der Arbeit gemacht wird mit der Grösze der Sauerstoffschuld, welche nach der Arbeit „bezahlt" wird. In der Abb. 2 findet man für das O_2Defizit der Vp. B. einen Wert von *334* ccm bei der statischen und von *353* ccm bei der phasischen Arbeit, während die Grösze der O_2-Schuld nach der statischen Arbeit *334* ccm und nach der phasischen Arbeit *350* ccm beträgt. Für die Vp. D. de B. sind diese Zahlen für das O_2-Defizit *266* bzw. *262* ccm und für die O_2-Schuld *269* bzw. *270* ccm.

Dieses Ergebnis ist nicht im Einklang mit der Ansicht, welche die schnelle Ermüdbarkeit bei statischer Arbeit aus einer ungenügenden Durchblutung der kontrahierten Muskeln und einer dadurch auftretenden, zur Erschöpfung führenden Milchsäureanhäufung in denselben erklären will. Aus unseren Versuchen müssen wir schlieszen, dasz bei der von uns untersuchten statischen Arbeit, wobei auch nach einigen Minuten eine starke Ermüdung auftritt, eine stärkere Beeinträchtigung der Muskeldurchblutung nicht vorhanden gewesen ist.

Wir können nun dieser Sache noch etwas näher treten, indem wir uns abfragen, ob die Milchsäurekonzentration in den Muskeln bei der statischen Arbeit dermaszen hoch wird, dasz sie die weitere Arbeit unmöglich macht. Aus den Arbeiten von HILL, LONG und LUPTON haben wir gelernt aus der O_2-Schuld die Milchsäuremenge, welche in den arbeitenden Muskeln am Ende der Arbeit besteht, ziemlich genau zu schätzen. Wie schon mitgeteilt ist, beträgt die O_2-Schuld nach der statischen Arbeit bei der Vp. B. *334* ccm und bei D. de B. *269* ccm, also rund $^1/_3$ l. 1 l O_2-Schuld entspricht nach HILL 7 g Milchsäure.[1])

[1]) Hierbei wird nach Hill angenommen, dasz $^1/_5$ der Milchsäure verbrennt und $^4/_5$ wieder zu Glykogen assimiliert wird.

Die Milchsäuremenge, welche sich nach der von uns untersuchten statischen Arbeit in den Muskeln befindet, beträgt somit $^7/_3$ = *2,3 g.* Wenn man annimmt, dasz das Gewicht der bei der von uns eingenommenen Stellung kontrahierten Muskeln etwa 12 kg [1] beträgt, so berechnen wir eine Milchsäurekonzentration in diesen Muskeln von etwa $\frac{2{,}3}{12{,}000}$ = c. *0,02 %*. Es ist klar, dasz eine solche niedrige Milchsäurekonzentration in den Muskeln für ihre Ermüdung nicht von wesentlicher Bedeutung sein kann, wenn man bedenkt, dasz von HILL bei der Erschöpfung nach schwerer phasischer Arbeit (Schnellauf und maximalem stehendem Laufen) eine Milchsäurekonzentration in den Muskeln von ca. 0,3 % berechnet wurde.

Man könnte vielleicht gegen diese Argumentation einwenden, dasz das Gewicht der Muskulatur, das wir mit 12 kg unseres Erachtens sicher nicht zu hoch geschätzt haben, ziemlich ungenau veranschlagt worden ist. Darum ist es nützlich, gewissermaszen die Probe auf das Exempel zu nehmen und zu berechnen, wieviel Gewicht an Muskel man mit einer Milchsäurekonzentration 0,3 %, die erschöpfend wirkt, und einer Milchsäuremenge von 2,3 g erschöpfen kann. Dieses Gewicht an Muskel ist $\frac{2{,}3}{0{,}003}$ = *767 g.* Es ist natürlich unmöglich, weil unsinnig, anzunehmen, dasz nur eine derartig kleine Muskelmasse bei der Einnahme der von uns untersuchten statischen Arbeitsstellung in Kontraktion begriffen wäre.

Die Untersuchung der Sauerstoffaufnahme während und nach statischer Arbeit führt also zu der Schluszfolgerung, dasz eine statische Arbeit von der von uns untersuchten Intensität zu einer intensiven Ermüdung Veranlassung gibt, ohne dasz eine stark gestörte Durchblutung der arbeitenden Muskeln und eine hiervon verursachte hohe Milchsäurekonzentration in diesen Muskeln dieser rasch eintretenden, sehr starken Ermüdung zugrunde liegt.

Wir kommen nunmehr zur Besprechung des RQ. Die Durchschnittswerte der Tabellen 2 und 4 sind kombiniert und in den Abb. 4 und 5 kurvenmäszig dargestellt. Wie schon auf S. 127—131 kurz bemerkt worden ist, zeigen die Werte des RQ. in der Tabelle 2 der Vp. B. in den ersten Minuten nach der statischen Arbeit eine Schwankung, welche wir schon in Zusammenhang brachten mit der zeitlichen Differenz, welche

---

[1]) Für unseren Körperbau und Gewicht geschätzt nach Angaben der anatomischen Literatur. Herr Dr. Max de Burlet war so freundlich, mit uns die Frage der bei dieser Stellung wirksamen Muskeln durchzusprechen; wir sagen ihm hier für dieser Mühe unseren herzlichen Dank aus.

zwischen den Versuchen besteht. Die Versuche deuten an, dasz der RQ. im Anfang der Untersuchungen, als die Vp. noch nicht geübt war, unmittelbar nach der statischen Arbeit höher anstieg und auch länger hoch blieb als das später nach einiger Uebung der Fall war.

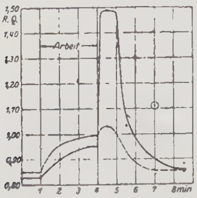


Abb. 4. RQ. vor, während, und nach Arbeit der Vp. B. ——— = Kurve für die phasische Arbeit, ——— = Kurve für die statische Arbeit.

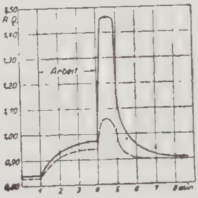


Abb. 5. RQ. vor, während und nach Arbeit Vp. D. de B. ——— = Kurve für die phasische Arbeit, ——— = Kurve für die statische Arbeit.

Das geht auch noch aus folgendem hervor. Ehe wir die hier mitgeteilten Versuchsreihen anfingen, haben wir mit der Vp. B. einige orientierende Versuche angestellt ,welche in den Tabellen nicht mit angeführt sind. Wir haben nun den RQ. während der statischen Arbeit und 3 Min. später in diesen Versuchen verglichen mit den übereinstimmenden Werten der 5 letzten Versuche der Tab. 2, wobei wir die Werte des RQ. 3 Min. nach der statischen Arbeit durch Interpolation bestimmten. Die Tab. 5 gibt das Verhalten der Durchschnittswerte dieser RQ.

Tabelle 5. *RQ. während und nach statischer Arbeit.*

	Während der Arbeit	3 Minuten nach der Arbeit
5 erste Versuche	0,87 (erste Minute der Arbeit)	1,15
5 letzte Versuche	0,95 (dritte Minute der Arbeit)	0,95

Der Unterschied im RQ. während der Arbeit hat in dieser Tabelle wenig zu bedeuten, weil in den ersten Versuchen der RQ. in der 1. Arbeitsminute, in den letzten Versuchen in der 3. Min. der Arbeitsphase ermittelt wurde. Das Verhalten des RQ. in der 3. Min. *nach* der Arbeit zeigt aber offenbar einen Einflusz des Trainings auf die Höhe des RQ. nach der statischen Arbeit. Wir haben auf Grund dieser Ueberlegungen in der graphischen Darstellung der Abb. 4 dem Punkte der 3. Min. nach der Arbeit entsprechend, mit ⊙ angegeben, wenig Wert

beigelegt, weil dieser Punkt einem Durchschnittswert entspricht, welcher Bestimmungen entstammt, als die Vp. wenig trainiert war. Die Durchschnittswerte des RQ. nach der phasischen Arbeit zeigen bei D. de B. beträchtliche Schwankungen, was daraus zu erklären ist, dasz wir nach der 9. Min. nur über wenige Bestimmungen verfügen. Wir haben darum in der Abb. 5 für die phasische Arbeit dieser Vp. nur dic Versuche verwendet, welche in der Tab. 4 zusammengestellt worden sind.

Die Abb. 4 und 5 zeigen nun, dasz das Verhalten des RQ. nach statischer Arbeit vom Verhalten des RQ. nach phasischer Arbeit von gleicher Sauerstoffaufnahme und gleicher Dauer sehr verschieden ist. Während der Arbeit steigt der RQ. bei beiden Arbeitsformen etwas an, die Veränderung des RQ. geht hier in beiden Fällen ungefähr parallel. Ein groszer Unterschied zeigt sich aber unmittelbar nach der Arbeit. Während der RQ. direkt nach der phasischen Arbeit eine kleine, ganz kurzdauernde Steigung zeigt und danach bald wieder zu seinem Ruhewert absinkt, tritt nach der statischen Arbeit eine beträchtliche, etwa 1—1,5 Minuten andauernde Steigung des RQ. ein. In den ersten Versuchen, wo die Vp. noch wenig geübt war, hielt diese Steigung des RQ. selbst bis über 3 Minuten an. Die Zunahme des RQ. tritt sehr plötzlich auf, was daraus hervorgeht, dasz sich in den CO_2-Kurven, welche unmittelbar nach der statischen Arbeit registriert wurden, schon nach wenigen Sekunden ein sehr hoher RQ. eingestellt hat, welcher sich dann während etwa einer Minute auf dieser Höhe handhabt (s. Abb. 1 b). In den Kurven ist oft zu sehen (Abb. 1 b gibt ein Beispiel davon), dasz der RQ. wiederum ziemlich plötzlich auf einem kleineren Werte abfällt, was sich in den Kurven kundgibt durch einen ziemlich scharfen Knick im Verlauf der unmittelbar nach der statischen Arbeit geschriebenen CO_2-Kurve.

Der RQ. nach der statischen Arbeit zeigt somit ein Verhalten, das übereinstimmt mit den Veränderungen, welche der RQ. zeigt nach einer schweren phasischen Arbeit. Es ist vor allem aus den Untersuchungen von HILL und seinen Mitarbeitern bekannt, dasz der RQ. unmittelbar nach Beendigung einer schweren Arbeit, bis weit über 1,00, sogar über 2,00 ansteigen kann, um so höher, je anstrengender die Arbeit gewesen ist. In unseren Versuchen haben wir nach der statischen Arbeit fast ausnahmslos einen dergleichen, kurzdauernden Anstieg des RQ. feststellen können. Auch LINDHARD fand in seinen Versuchen unmittelbar nach der statischen Arbeit RQ., welche bis zu 1,72 hinaufgingen.

Das Verhalten des RQ. findet in den Verhältnissen der Lungenventilation ihre Erklärung. Während die Ventilation direkt nach der phasischen Arbeit immer um 10—20 % abnimmt, bleibt sie in der er-

sten Minute nach statischer Arbeit von derselben Grösze als während der Arbeit oder nimmt sogar noch um einige Prozente (5—10 %) zu.

Es ist somit die Frage, welcher Mechanismus für diese Hyperventilierung der Lungen und die dadurch verursachte Zunahme des RQ. direkt nach der statischen Arbeit verantwortlich ist.

Wie wir schon bemerkt haben; treten bei längerer Fortsetzung der statischen Arbeit bedeutende Muskelschmerzen auf, und man könnte sich vorstellen, dasz die Hyperventilation als eine Schmerzhyperventilation zu deuten wäre. Es ist u. E. aber nicht wahrscheinlich, dasz diese Schmerzhyperpnöe eine Rolle spielt, weil die Hyperventilation am stärksten wird unmittelbar nach der Arbeit, wenn die Vp. schon wieder ihre Ruhelage eingenommen hat, im Moment also, in welchem die Schmerzen schon wieder bedeutend abgenommen haben.

Bei der Besprechung der O_2-Aufnahme während und nach der Arbeit sind wir zu der Schluszfolgerung gekommen, dasz eine starke Beeinträchtigung der Muskeldurchblutung bei unserer statischen Arbeit nicht stattfindet, und dasz also die Annahme LINDHARDS, der eine Arbeit der statisch kontrahierten Muskeln in fast anaeroben Umständen annimmt, wenigstens für unsere Versuche nicht zutrifft. Es ist aber leicht denkbar, dasz in den tetanisch kontrahierten Muskeln eine gewisse Stauung im venösen Abflusz des Blutes stattfindet. Eine dergleiche nicht hochgradige Stauung in den Muskeln braucht noch nicht eine *ungenügende* Durchblutung des Muskels zur Folge zu haben. Die Verlangsamung des Blutstromes ermöglicht den Muskeln, den Sauerstoff im Blute besser auszunützen. In dieser Weise kann sich in den Muskeln etwas Blut anhäufen, das reicher ist an Säuren. Wenn der Tetanus nun aufhört, hört die leichte venöse Stauung wieder auf und schieszt das stärker saure Blut in die allgemeine Zirkulation, bildet einen vorübergehenden Reiz für das Atemzentrum und hat somit ein kurz dauerndes Ansteigen der Ventilation und des RQ. zur Folge. Es kann sich hierbei, wie schon hervorgehoben ist, nur um verhältnismäszig wenig Milchsäure handeln, sonst müszte sich diese auch in einer gröszeren Sauerstoffschuld, als der tatsächlich vorliegenden, nach der statischen Arbeit manifestieren. [1])

LINDHARD kommt am Ende seiner Arbeit über statische Arbeit zu dem Schlusz, dasz die schnelle Ermüdung bei dieser Arbeitsform verursacht wird durch eine mechanisch bedingte starke Abnahme der Muskeldurchblutung, welche eine bedeutende Anhäufung von Milchsäure in den Muskeln zur Folge habe. Auf Grund unserer Versuchs-

[1]) Inwieweit auch noch eine eventuelle Erregbarkeitssteigerung des Atemzentrums eine Rolle spielt, bleibe dahingestellt.

ergebnisse können wir dieser Aussprache nicht beistimmen.

Während leichtere, statischer Arbeit besteht unseres Erachtens nur insoweit ein mechanisches Hindernis für den Blutstrom, dasz eine leichte venöse Stauung im Muskel anzunehmen ist. Dieses Hindernis ist aber in diesem Falle sicher nicht grosz genug, um zu einer ungenügenden Sauerstoffzufuhr zu den kontrahierten Muskeln zu führen. Die Unmöglichkeit, die Dauer selbst dieser leichten statischen Arbeit, wie in unseren Versuchen, über viel länger als 3 Minuten auszudehnen, kann also auch nicht von einer solchen Anhäufung von Milchsäure herrühren.

Es fragt sich nun, wie man die Versuchsergebnisse LINDHARDS zu deuten habe. Am besten können wir diese überblicken, wenn wir den Verlauf der O_2-Aufnahme während und nach der Arbeit etwas näher betrachten. Leider gibt der Autor selber für mehrere Versuche keine Gaswechselbestimmungen, die während einiger Zeit nach der Arbeit fortgesetzt worden sind. Wenn auch aus diesen Versuchen LINDHARDS die Grösze des O_2-Defizits nicht angegeben werden kann, so ist es doch sehr wahrscheinlich, dasz die Zunahme der O_2-Aufnahme nach der Arbeit, welche in manchen Fällen sehr beträchtlich ist, auf einer O_2-Schuld nach der Arbeit deutet, welche zweifellos bedeutend gröszer ist als das O_2-Defizit der Arbeit. Es handelt sich unseres Erachtens somit bei diesen schwereren statischen Arbeitsformen nicht um einen stationären Zustand im Sinne HILLS, so dasz wir also annehmen müssen, dasz die Durchblutung der Muskeln in den Versuchen LINDHARDS viel stärker behindert war, als in den unserigen. Diese schlechtere Durchblutung musz eine viel stärkere Zunahme der Milchsäurekonzentration in den arbeitenden Muskeln zur Folge gehabt haben.

Wir wollen daher jetzt noch die Frage besprechen, ob diese mangelhafte Durchblutung in kurzer Zeit zu einer dermaszen hohen Konzentration an Milchsäure führen könnte, dasz diese mit Wahrscheinlichkeit für die Ermüdung allein verantwortlich gemacht werden könnte.

Wir sind der Meinung, dasz auch das in den Versuchen LINDHARDS nicht der Fall gewesen sein kann. Wir gründen diese Meinung an erster Stelle auf folgender Ueberlegung. Wenn es nur die hohe Milchsäurekonzentration wäre, welche zur Ermüdung führte bei der statischen Arbeit, so müszte die gebildete Milchsäuremenge oder die entsprechende Sauerstoffschuld im selben Verhältnis zunehmen wie das Gewicht der Muskulatur, welches bei den verschiedenen Uebungen in Kontraktion begriffen ist. Das ist nun aber durchaus nicht der Fall. Wir haben zu diesem Zwecke die Versuchsergebnisse LINDHARDS, so weit das möglich war, graphisch dargestellt und aus diesen Kurven

die O_2-Schuld für die verschiedenen Uebungen berechnet. Bei der Vp. E. H. beträgt die O_2-Schuld nach dieser Berechnungsweise z. B. für den Beugehang mit Zwiegriff etwa 960 ccm, in der Hockstellung dagegen, wobei zweifellos eine gröszere Muskelmasse kontrahiert ist, beträgt sie ca. 650 ccm. Auszerdem gibt LINDHARD einige Zahlen (Tabelle S. 207 l. c.), aus denen sich auch die O_2-Schulden schätzen lassen, und daraus die ungefähren Milchsäurekonzentrationen. Hierbei zeigt es sich, dasz wahrscheinlich beim „Beugehang mit Zwiegriff" die gröszte Milchsäurekonzentration vorhanden sein musz. Die O_2-Schuld schätzen wir bei dieser Uebung etwa 960 ccm, sagen wir rund 1 l, die in den arbeitenden Muskeln am Ende der Arbeit angehäufte Menge Milchsäure also auf etwa 7 g. Wenn man annimmt, dasz in dieser Haltung etwa 5 kg Muskel in Kontraktion begriffen sind, so ist die Mittlere Milchsäurekonzentration in diesen Muskeln $\frac{7}{5000} = 0{,}14\,\%$, ein Wert noch weit entfernt von den Werten, welche nach maximaler phasischer Arbeit von HILL und Mitarbeitern als Erschöpfungskonzentration angenommen ist. Man könnte anführen, dasz zwar die Muskeln, die das Schulterblatt bei dieser Uebung fixieren, weniger stark sich kontrahieren als der Biceps und die anderen Beugemuskeln des Vorderarmes und dasz diese daher vielleicht eine gröszere Milchsäurekonzentration haben werden als die mittlere. Wenn man aber dieselbe Berechnung macht für die Uebung „Liegen vorlings", wobei wir aus der Tabelle LINDHARDS eine O_2-Schuld von etwa 750 ccm berechnen, und bedenken, dasz hierbei die gesamte Rücken- und Glutealmuskulatur und die Beugemuskeln der Oberschenkel in starker Kontraktion begriffen sind, wofür wir mindestens ein Gewicht von 10,5 kg annehmen können, so ist die Milchsäurekonzentration am Ende dieser Uebung $\frac{0{,}75 \times 7}{10500} = 0{,}05\,\%$. Auch hier also bei weitem nicht eine Erschöpfungskonzentration der Milchsäure.

Zusammenfassend kommen wir also zu der Schluszfolgerung, dasz diese schnelle Ermüdung bei statischer Arbeit, auch in den Versuchen LINDHARDS, nicht ohne weiteres aus einer mangelhaften Durchblutung der Muskeln erklärt werden kann, obwohl wir nicht ganz verwerfen wollen, dasz dieser Faktor für die am meisten kontrahierten Muskeln und in besonderen Fällen, z. B. für den Biceps im Beugehang im Zwiegriff, vielleicht in gewissem Masze eine Rolle spiele.

Wir möchten vielmehr annehmen, dasz die Ursache der schnell auftretenden Ermüdung bei statischer Arbeit auf dem Gebiete des *sensiblen Nervensystems* liegt. Wir denken dabei in erster Linie an

Druck und Zerrung der sensiblen Aufnahmeapparate in den Muskeln und Fascien und an Druck der sensiblen Nervenfasern in den Muskeln durch das Perimysium und der sensiblen Hautnerven beim Durchtritt durch die Fascien.

Dasz die venöse Stauung in den Muskeln, deren Rolle wir, wie oben ausgeführt wurde, nicht hoch einschätzen, durch Anschwellen der Muskeln zu einer Schmerzempfindung führen sollte, wird schon sehr unwahrscheinlich durch die Ueberlegung, dasz die starke Stauung nach Anlegen einer Esmarchschen Binde in dem betreffenden Gliede keineswegs so bald zu dem Auftreten der für die statische Arbeit typischen, unangenehmen Sensationen führt.

Es scheint uns, dasz man mit der obengegebenen Anschauung vielleicht einige Tatsachen erklären könnte, welche mit der Lindhardschen Ansicht schwer zu deuten sind. Allgemein bekannt ist es, dasz bei psychischen Störungen, besonders bei der Katatonie, und auch in der Hypnose, bestimmte Körperstellungen sehr lange beibehalten werden können, nicht minutenlang, sondern stunden- und selbst tagelang, Haltungen, statische Leistungen, die vom normalen Menschen nach ganz kurzer Zeit, nach wenigen Minuten schon aufgegeben werden müssen. Eine mechanisch-chemische Erklärung im Sinne LINDHARDS läszt diese altbekannte Tatsache natürlich nicht nur unerklärt, sondern ist damit direkt in Wiederstreit, denn bei den katatonischen und hypnotischen Katalepsien, die formell statische Leistungen sind, die mit einer Steigerung des Gaswechsels und mit elektrophysiologischen Erscheinungen (Aktionsströme) einhergehen ganz vom selben Typus und derselben Ordnungsgrösze wie die anderen, willkürlich ausgeführten statischen Leistungen, ist eine tagelange anaerobe Kontraktion der betreffenden Muskeln nicht anzunehmen.

Die von uns vorgeschlagene Erklärung würde diese langdauernde statische Arbeitsleitung bei Geisteskranken bzw. bei Störungen des Bewusztseins ganz ungezwungen erklären. Es ist auch möglich, dasz sie zum Teil die Unermüdbarkeit der Enthirnungsstarre erklären könnte.

Alle hier angedeuteten Fälle haben das gemein, dasz eine Störung in der Schmerzempfindung entweder durch funktionelle Störung der höheren Etagen im ZNS. oder durch operative Beseitigung des Groszhirns vorliegt. Dieser Faktor, vielleicht in Zusammenwirkung mit der *Sherington*schen Ansicht, dasz immer wechselnde motorische Neuronen und Muskelfasern bei den „tonischen" Kontraktionen diese unterhalten, scheint uns eine befriedigende Erklärung für die auffallende Tatsache der Unermüdbarkeit der statischen Arbeitsleistungen bei der katatonischen, hypnotischen, kataleptischen Starre und bei der Ent-

hirnungsstarre. Für die 3 erstgenannten statischen Leistungen können wir durch Vergleichung mit denselben Leistungen am normalen Menschen direkt aussagen, dasz der *Sherrington*sche Faktor allein hier nicht genügt; offenbar musz noch ein anderer Faktor dazu kommen. Aus allem Vorhergehenden scheint es uns, dasz unser sensible, nervöse Faktor von der beim normalen Menschen so typischen, schnellen, schmerzhaften Ermüdung bei statischen Arbeitsleistungen sehr gut Rechenschaft gibt.

Noch auf einen Punkt möchten wir hier kurz hinweisen. HENRIQUES und LINDHARD[1]) haben seinerzeit angegeben, dasz die Aktionsströme des Muskels bei der Ermüdung durch phasische Arbeit immer kleiner und unregelmäsziger werden, bei der Ermüdung durch statische Arbeit aber unverändert erhalten bleiben sollten, auch wenn die Vp. von der Arbeit vollständig erschöpft war. Die genannten Autoren haben diese Angabe durch die allerdings nicht sehr plausible Hypothese erklären wollen, dasz die Ermüdung bei der phasischen Arbeit ihren Angriffspunkt in den motorischen Endplatten des Muskels habe, während es sich bei der statischen Arbeit um eine Ermüdung der Muskelsubstanz selbst handeln sollte. Angenommen, dasz die Angabe von HENRIQUES und LINDHARD an sich richtig ist, meinen wir, dasz man auch das erwähnte Verhalten der Aktionsströme in diesen Fällen viel einfacher und ungezwungener erklären kann. Nach unserer Ansicht handelt es sich bei der Erschöpfung nach statischer Arbeit nicht um eine Erschöpfung durch Anhäufung von Stoffwechselprodukten, wie es bei der Erschöpfung nach phasischer Arbeit wohl der Fall ist; dasz bei dieser, wenn der Muskel sich nicht mehr kontrahieren kann, auch keine Aktionsströme mehr vorhanden sind, ist begreiflich; dasz bei der Erschöpfung durch statische Arbeit, die nach uns nicht auf eine Erschöpfung der Muskeln zurückzuführen ist, sondern auf den oben ausführlich diskutierten sensiblen, nervösen Faktor, dasz bei dieser Erschöpfung noch gute Aktionsströme vorhanden sind, ist daher auch ganz plausibel. Die keineswegs zwingende, sehr wenig ansprechende Hypothese HENRIQUES und LANDHARDS, die denn auch in der Literatur sich nicht des Beifalls hat erfreuen können, ist nach unserer Anschauung ganz überflüssig.

Zusammenfassung.

Aus den hier mitgeteilten Versuchen über den Gesamtgaswechsel während und nach statischer Arbeit mit unserer graphischen Methode

[1]) Henriques und Lindhard, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1920.

untersucht und verglichen mit dem Gaswechsel während und nach phasischer Arbeit gleicher Intensität (nach der Sauerstoffaufnahme während der Arbeit beurteilt) ergeben sich folgende Schluszfolgerungen:

1. Selbst leichte statische Arbeit, die nur eine kleine O_2-Schuld von rund $^1/_3$ l zur Folge hat, führt zu einer typischen schmerzhaften Ermüdung in den arbeitenden Muskeln, welche die Weiterführung der Arbeit über viel mehr als 3 Minuten unmöglich macht.

2. Aus der Tatsache, dasz in diesen Versuchen die O_2-Schuld dieselbe Grösze hat wie das O_2-Defizit der Arbeit, läszt sich schlieszen, dasz bei der von uns ausgeführten statischen Arbeit ein „stationärer Zustand" im Sinne HILLS vorgelegen hat, wodurch

3. die Annahme eines starken mechanischen Hindernisses des Blutstromes in den statisch kontrahierten Muskeln nicht aufrecht zu erhalten ist und

4. die statische Arbeit jedenfalls nicht in groszer Ausdehnung anaerob stattfinden kann, wie LINDHARD behauptet hat.

5. Es kann daher die für die statische Arbeit typische, schnell eintretende und schmerzhafte Ermüdung nicht von einer starken, zur Erschöpfung führenden Anhäufung von Milchsäure in den arbeitenden Muskeln herrühren.

6. Die Schluszfolgerungen 4 und 5 gelten nicht nur für die leichtere Form von statischer Arbeit, wie in unseren Versuchen geübt, sondern auch für stärkere statische Arbeit, wie in den Versuchen LINDHARDS angewendet.

7. Nach statischer Arbeit, selbst von leichter Intensität, tritt im Gegensatz zu phasischer Arbeit von gleicher Intensität eine kurzdauernde, sehr starke Steigung des RQ. ein, welche durch den schroffen Abfall des O_2-Verbrauches unmittelbar nach der Arbeit und durch die gleichzeitig auftretende Hyperventilation sich erklären läszt.

8. Diese Hyperventilation wäre durch eine leichte Behinderung des venösen Abflusses des Blutes aus den kontrahierten Muskeln zu erklären; bei der Entspannung unmittelbar nach der statischen Arbeit käme eine kleine, milchsäurereichere Blutmenge im allgemeinen Kreislauf, wodurch eine kurze, vorübergehende Reizung des Atemzentrums stattfände.

9. Die mechanisch-chemische Erklärung der so typischen Ermüdung bei statischer Arbeit ist unseres Erachtens nicht richtig.

10. Es wird von uns die Erklärung für diese Ermüdung in nervösen Faktoren, vor allem in Zerrung und Druck der sensiblen Muskel- und Hautapparate gesehen.

11. Diese Hypothese wäre auch geeignet, die Unermüdbarkeit bei statischen Arbeitsleistungen bei Katatonie, Katalepsie, Hypnose und evtl. auch bei der Enthirnungsstarre zu erklären.

ANALYSIS AND MENSURATION OF STREET NOISES.

BY F. HOGEWIND.

ABSTRACT OF HIS THESIS — UTRECHT SEPT. 28. 1926.

The object of this work is to learn to know the acoustical properties of the street noises better; it was therefore necessary to procure an adequate registration of the intensity of these noises, and to obtain an insight into the tones of which it is composed. It will then be easier to find methods of deadening the sounds, thus giving a solution to one of the problems of a large town. There is no scientific literature on the subject; the measures taken in building to deaden the sound in houses being pratically the only subject on which articles have been written in relation to this question.

We distinguish in street noises tones (of which there are a very few instances, short sudden impulses of air, such as the crack of a whip) and murmers; the impulses when following each other very swiftly can melt into a murmer — the ear only hearing them as separate impulses when the interval is at least 0,125 sec.

Murmurs and tones van be mixed in all sorts of combinations and can pass from one to the other but their extremes are acoustically very far apart. Murmurs are characterized by a swift change of different impressions of sound — (the wind, the rolling of waggons, splashing of water.)

A second characteristic is that they are not musical — yet there are murmurs in which one or more separate tones can be recognized, these tones are not constant however, they change without any regularity. This in contradistinction to the musical sounds which are produced by regular periodic movements of a tone-producing body. There is relationship between murmurs and tones, we can in both distinguish duration, intensity, and especially pitch.

Most murmurs have a dominant tone. In our body the socalled entotic sounds are also murmurs. According to ZWAARDEMAKER there are two: one a deep murmur, like the sighing of the wind in the trees, and one very high like the chirrup of a cricket; probably this is not only due to artery murmurs, but also to after-images of the street noises, for they get weaker and weaker if we remain in the camera silenta for a short time. In order to register and measure the street noises we need a method with which the sounds can be demonstrated in the air where it is heard — such a method is

Rayleigh's mirror. — It was necessary, however, to alter the instrument in such a manner that it was sensitive enough to register sounds coming from a great distance. We will discuss this later on.

If analysis of the street noises was possible we did this with the aid of the ear, with resonators and with shells.

If we listen to the street noises with our unarmed ear, we at first are only struck by a few of the stronger sounds, but gradually we learn to recognize softer murmurs, the presence of which we had not even thought of. If we listen in a street in which the traffic is not too busy and varies every now and again, we hear two sorts of sounds in the periods of least intensity. The first varies very swiftly in intensity — these are the sounds of passing vehicles, voices, etc.; the second is a continuous murmur of uncertain character, which scarcely varies in intensity. Some of the separate sounds which can, by careful listening, be distinguished in this murmur are human voices and noises of animals for which the ear of man is particularly sensitive. (from a^1 to e^3).

Perceptible minimum of the human ear.

Energy of sound on the border of hearing per sec. and per cM^2 in ergs.

Number of vibrations per sec.	Quix & Minkema	Wien	Kahneman and Hecht	Kranz	Toepler and Boltzmann
50		$10^{-3,5}$			
64	39×10^{-8}				
100	52	$10^{-5,9}$			
128	12			10^{-5}	
181					$10^{-4,0}$
200	2,4	$10^{-7,9}$			
256	1,2				
360	3				
400	5	$10^{-9,8}$			
512	4,1				
800	5,4	$10^{-11,1}$			
1000			$10^{-9,7}$		
1024	4,3	$10^{-8.5}$			
1300		$10^{8.6}$			
1600	5,7	$10^{-8,6}$		$10^{-11,6}$	
2048	1,1	$10^{-8,7}$			
3200	1,5			$15^{-11.6}$	
4096	2,9	$10^{-8,4}$			
6400	3,2			$10^{-11,1}$	
8192	5,1				
12800	45,0			$10^{-10,1}$	
16384	581,3				

A second characteristic of this murmur is that it is fairly constant in pitch varying in different streets, (higher in narrow streets and lower in broader ones), so that we probably have to do with the so-called reflexion tone; the street acting as a sort of resonator, a shell resonator producing a murmur.

Another difficulty we encounter in listening to the street noises is the fact that the sounds reach our ear from all sorts of directions. The easiest method is to consider the ear as a flat plane. The intensity of the sound striking this plane can then be calculated according to the cosinus law.

Perpendicular waves are the strongest, those striking it at an angle are weaker in proportion to the cosinus of the angle of incidence so that parallel waves have no more effect. This is entirely different however if we consider that the ear has an auricle and an external meatus, and further that the street noises do not only reach our ear along straight lines but that the waves are subjected to flexion, refraction and reflexion. Finally we must take all the difficulties of diotic hearing into account, so that it is wiser to experiment with one ear closed.

ZWAARDEMAKER [1]) and DEENIK [2]) determined the so-called „Unterschiedsschwelle" of the human ear for tones; it appeared that WEBER'S law contended for each height of tone. This law says that two intensities of sound, whatever their absolute values, can be readily distinguished from one another as soon as the relative difference surpasses a certain proportion. This proportion differs being smallest in the four-lined octave, viz. 8, 5%, and at its maximum at 23, 2; with an average of 15,4%. Therefore a murmur in which different heights of tone are present and greatly differing in proportion will make an impression on the ear which varies according to the distance of the source of the murmur — a physical instrument, therefore, which has the same proportion for all tones will always register a murmur in a somewhat different way than the ear.

The ear is thus comparatively insensible to differences in intensity of tone, but is still more so for such differences in murmurs, although WEBER's law also contends here in general.

We see therefore that it is almost impossible to determine the intensity of street noises by means of the ear — especially when

[1]) H. Zwaardemaker, Kon. Akad. v. Wetenschappen, Oct. 1905.

[2]) A. Deenik, Het onderscheidingsvermogen voor toon intensiteiten. Dissert. Utrecht, 1906.

we consider that firstly we immediately connect every sound we hear with a conception of the source of the sound — a heavy freight car appearing to make more noise than a small rattling barrow although the noise produced by the latter is of greater intensity.

Secondly that the ear is not capable of comparing two qualitatively different murmurs; finally a sound which lasts a long time makes a much greater impression than one of the same intensity which lasts a short time, and a sound which is unpleasant to us appears louder than a pleasant one of the same intensity.

We can determine the tones in street noises by trying to separate the louder ones which seem to ring out above the others by comparing them with tuning forks.

I found for the sounds made by

freight motor cars	C, E and D
motorhorns	e_1 d_1 a_1 and c
freight horse waggons	G — sharp and B
hand carts	C, c and G.

In general these sounds remain in the bass portion of the scale, in contrast to the sounds of the human voice which are strongest in the treble.

Analysis of street noises by means of spherical resonators.

What we examine is, of course, the quality of the street noise as it reaches the place of operation and not as it was at its source, as interference (through differences in phase of tones of the same wavelength) alters the sounds, as well as a certain amount of diminishing, intensifying, reflection etc. Besides the quality we must also study its general strength. The strength with which the tone resounds in a resonator is, to a certain extent, a measure for the intensity of the resounding tone in the sum of all the street noises at that moment. It is easy for any even musically untrained ear to recognize a tone out of a mixture of noises resounding in a resonator and making the keynote ring out above the others.

The Physiological Laboratory at Utrecht possesses a complete series of copper resonators of EDELMANN, from C_1 to a^3.

If we shut one ear and listen to the noises at an open window with the resonators one after the other at the other ear we obtain a general impression of the intensity of the tones appearing in street noises.

We can also examine separate noises which are heard above the others but as these are seldom repeated over and over again one cannot obtain more than a superficial impression. A certain amount of practice is needed to judge the intensity properly and especially small differences in intensity. The following table gives the average results of many experiments. I have named the different intensities 1, 2 and 3, one being the weakest, three the strongest.

Degree of intensification of the tones in street noises through. Edelmann's resonators.

C_1		c		c^2	
C_1 sharp		c sharp		c^2 sharp	
D_1	0	d		d^2	
D_1 sharp		d sharp		d^2 sharp	2 to 3
E_1		e		e^2	
F_1		f	1	f^2	
F_1 sharp	½	f sharp		f^2 sharp	
G_1		g		g^2	
G_1 sharp		g sharp		g^2 sharp	2
A_1	1	a		a^2	
A_1 sharp		a sharp		a^2 sharp	
B_1		b		b^2	
C		c_1		c^3	1 to 2
C sharp		c_1 sharp		c^3 sharp	
D		d_1		d^3	
D sharp	2	d_1 sharp	1½	d^3 sharp	
E		e_1		e^3	
F		f_1		f^3	1
F sharp		f_1 sharp		f^3 sharp	
G		g_1		g^3	
G sharp		g_1 sharp		g^3 sharp	½
A	1½	a_1	2	a^3	
A sharp		a_1 sharp			
B		b_1			

In the series of notes from C_1 to a^3 two zones of strong intensification are seen, the first from B_1 to G_1 (the rumbling noises of carts, etc.) the second from c^2 to g^2 (probably human voices), this corresponds to BEZOLD's zone of speech. Downwards this zone reaches g sharp^1, upwards a sharp^2, this corresponding fairly well to SCHMIEGELOW's speech zone (a^1 — e^3). If we compare this zone of absolute intensification of vowels (AUERBACH), g_1 and C^3, we come to the conclusion that the tones of the street noises lying

in the treble must, for the greater part, be ascribed to human and animal sounds.

Listening to street noises with the aid of shells.

A shell of course intensifies not one tone only as a good resonator, but several at the same time, each shell having its own key note. We hear two sounds in a shell — one a tone of certain, equal pitch, the other a murmur of indefinite character. A shell is an exquisite murmur resonator, the larger the shell, the lower the key note.

The Physiological Laboratory possesses shells of which the largest is 50 cM long and the smallest 5 cM. These had first to be registered with the aid of tuning forks, as to their key note. We obtained a series of shells varying from approximately d^1 sharp to f^3. The results of listening to the street noises with these shells will be seen in the following table.

Intensification of separate tones of the street noises through shells with corresponding key notes.

d sharp — e	1½	g^2	3
g	1½	g^2 sharp	3
g sharp	1½	a^2 sharp	2½
b	1½	b^2	3
c^1	1½	e^3	2½
c^1 sharp	1½	c^3 sharp	2½
f^1	2	d^3	2½
f^1 sharp	2	d^3 sharp	2½
g^1	2	e^3	2
g^1 sharp	2	f^3	1½
a^2 sharp	2		
c^2	3		
e^2	3		
f^2	3		
f^2 sharp	3		

Here we also see a distinct correspondance of the zone of intensification to the zone of speech. It runs here from C^2 to b^2. When comparing the results obtained with the shells and with resonators we see that for tones the resonator is preferable, for murmurs the shell is much more sensitive.

Graphical registration of street noises by means of a microphone-telephone-phonimeter.

The two appropriate methods of graphically registering sounds over a broad zone of pitch are: 1 Rayleigh's mirror and 2 the chord galvanometer.

In order to obtain a general idea of the street noises the first method is the most appropriate as the resonance need not constantly be regulated as in the case of the chord galvanometer. I used ZWAARDEMAKER'S phonimeter [1]), the method of which rests on LORD RAYLEIGH'S principle, viz that a small disc hung on a fine thread of quartz or metal, and placed in a current of sound waves has the inclination to place itself in a plane perpendicular to the direction of the sound. It will reach this plane if the torsion of the suspending thread is proportional to the energy of the sound waves [2]).

If we use a small mirror we can reflect light on it and measure the angle to which the torsion takes place.

A source of mistakes is the constant restlessness of the mirror, this can be greatly reduced by enclosing the mirror in a small box or by placing a thin membrane in the tube in front of the mirror so that all currents of air are shut off. — These membranes, however, have a preference for certain notes. In ZWAARDEMAKER'S phonimeter the mirror is enclosed in a small cupboard with walls of fine metal gauze which does not resound, yet keeps off air currents. And the entrance tube is made just the size of the human auditory canal so that no resonances are registered except those which take place in the human meatus. Pure impulses and tones which last a short time cannot be registered accurately in this way; the instrument is of great use however for lasting sounds and murmurs. The sound was intensified on its way to the mirror in order to obtain a greater sensitivity of the apparatus. Fig. 1 gives an illustration of the apparatus used. A microphone such as is used for technical purposes in the zone of speech from a_1 to e_3 was used to catch up the sound. In order to protect this from raindrops which would influence the sound a cupboard with thick leaden walls and an opening of 2 cM in the front to allow a large recei-

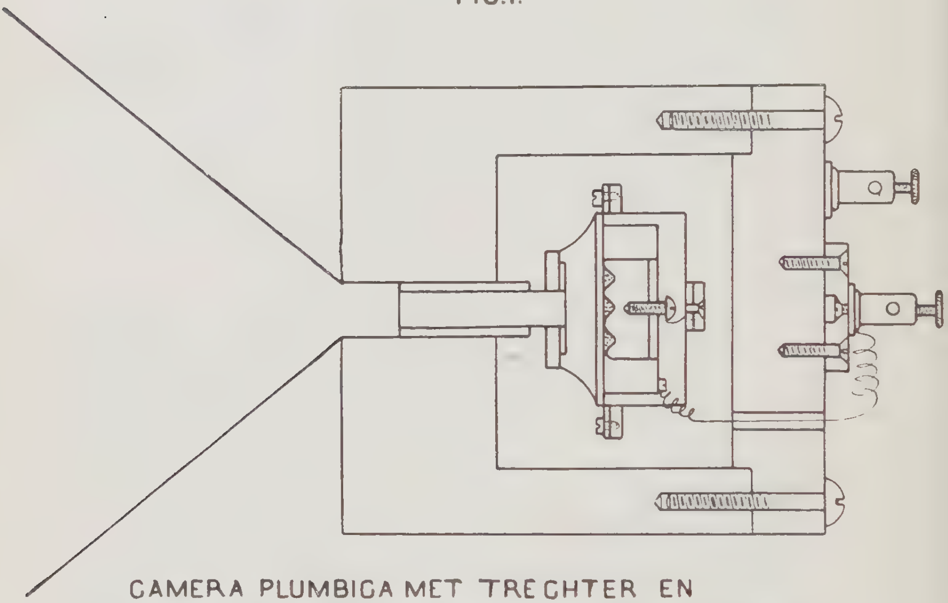
1) H. Zwaardemaker and S. Ohma, Ueber Physiologische Schallmessung Zeitschrift f. Sinnis Physiologie, Bd. 54, 1922.

2) M. H. J. Adels: Methode von Objectieve geluidsmeting. Acad. Proefschrift, Utrecht 1913.

ving funnel (opening angle of 90^0 and an entrance surface of 100 cM^3.)

The electric current created in the microphone was conducted along wires to an audion intensifier, a lamp such as we use in radiotelephony to intensify the sounds received in the microphone. Through the audion intensifier the microphone is connected with a telephone in which the electric energy is transformed into acustic energy.

FIG. I.



CAMERA PLUMBICA MET TRECHTER EN KOGELMICROPHOON, DIE, MET VERTICAAL GEHOUDEN MEMBRAAN, IN HET MEEST MASSIEVE GEDEELTE VAN DEN LOODEN WAND IS BEVESTIGD

Fig. 1. Camera plumbica with funnel and microphone which is fixed in the most massive part of the leaden wall with its membrane vertical.

The audion lamp increases the sound about 30 times so that we can register street noices. In order to vary the electric current in the telephone this was connected in a shunt with a resistance.

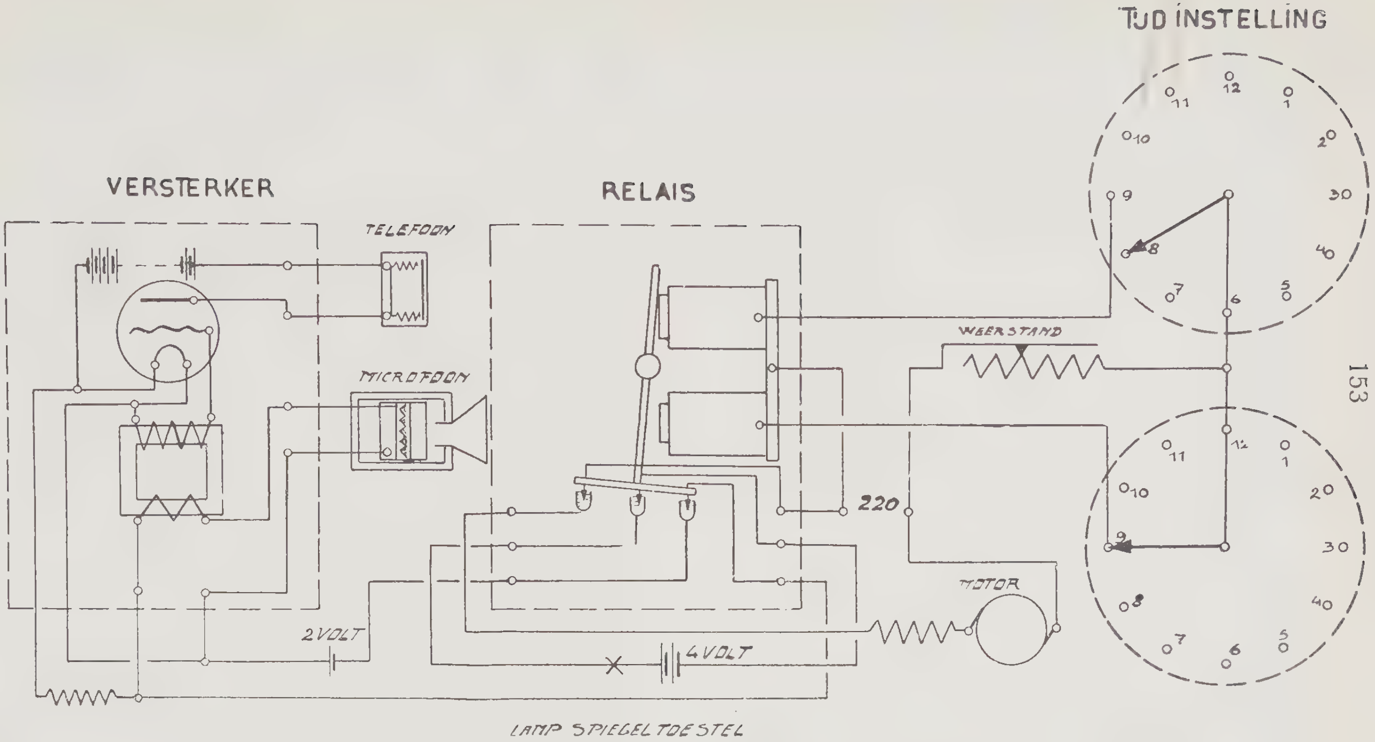


Fig. 2. Lamp mirror apparatus. Weerstand = resistance. Versterker = intensifier.

The telephone was connected by means of a rubber tube, hermetically closed, with the entrance tube of the phonimeter to avoid currents of air. The fonimeter itself which was 6 mm long, broad and high, so smaller than the one ZWAAARDEMAKER had used himself, was entirely closed in by glass sides to obtain a less restless movement of the mirror, The mirror was 2 mm in diameter and 60 mikrons thick, the thread on which it was hung was 3.5 cM long and 2 mikrons thick. The entrance tube was 20 mM long and 14 mM in diameter. Experiments had been done by Prof: Michotte as well as by Prof: ZWAARDEMAKER and Ohma to register the relation of the mirror movements to the energy of sound which was received, also the influence of the wave length of the tones on the mirror deviations, and found that for a certain tone the deviations are proportional to the energy received, as long as the mirror movements are not too great. The intensity curves showed the same proportion for the different wave lengths as long as the distance of the mirror to the edge of the mammilla remained the same.

Mistakes which can arise are: 1) During the transformation of sound energy into electrical energy the first can be altered and partially lost; so that the mirror does not take up the same sounds which reach the microphone.

2). Further the comparatively weak current variations passed on by the microphone are 30 times intensified in the audion intensifier so that mistakes are also 30 times enlarged. If a good lamp is used the mistakes made are negligible.

3). The only microphone which we were able to use for this purpose was a graphite ball microphone which can be the source of mistakes. a) It has a resonance of its own.

b). If the sounds are too loud the graphite balls stick together so that the instrument loses in sensitivity and c) the stimulus threshold of the microphone is very nuch higher than of the human ear so that weak sounds are not received.

4). The telephone has decided preference, through its membrane, for certain tones, especially for tones in the zone of speech; so that both microphone and telephone will intensify the tones of this zone more than others.

5). Finally the phonimeter itself is a source of rèsonance; according to ZWAARDEMAKER, however, only within physiological limits.

It was necessary to gauge the instrument each time before use in order to be able to compare the results mutually.

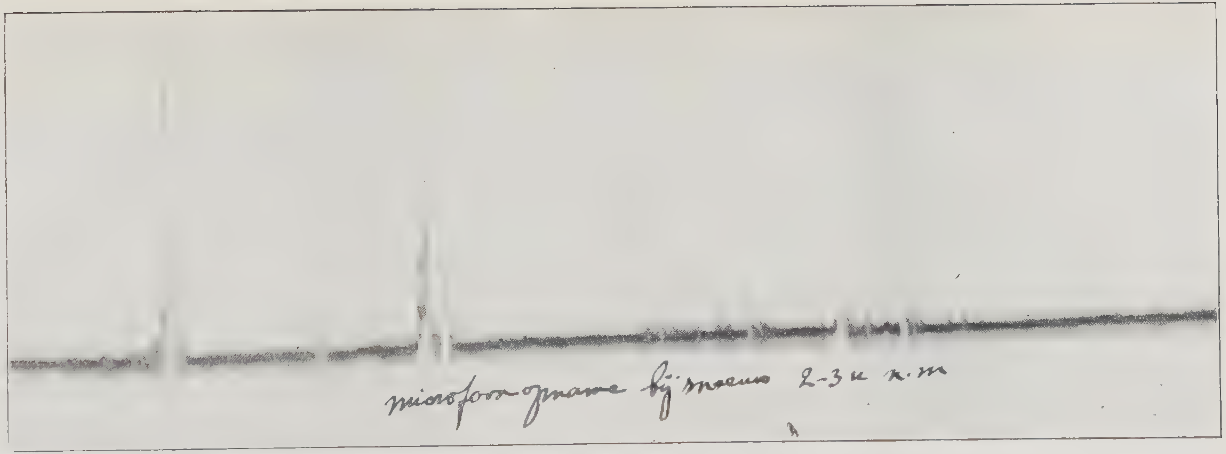
This took place by means of a tuning whistle of a given pitch (f_1) which was served from an air reservoir of 2 cM in which the pressure was kept at 2 atmospheres so that pitch and intensity remained practically constant.

The movements of the mirror were registered on a drum covered with sensitized paper and closed up in a dark cupboard in which there was one small split to allow the light reflected from the mirror to make it possible that the registration continued at night; a „relais'' was connected with the drum, the microphone and the accumulator which fed the fonimeter lamp. — This „relais'' was connected to two mechanical apparatus (alarm clocks) one of which served to connect up the relais with the other apparatus, and one to break the connection again.

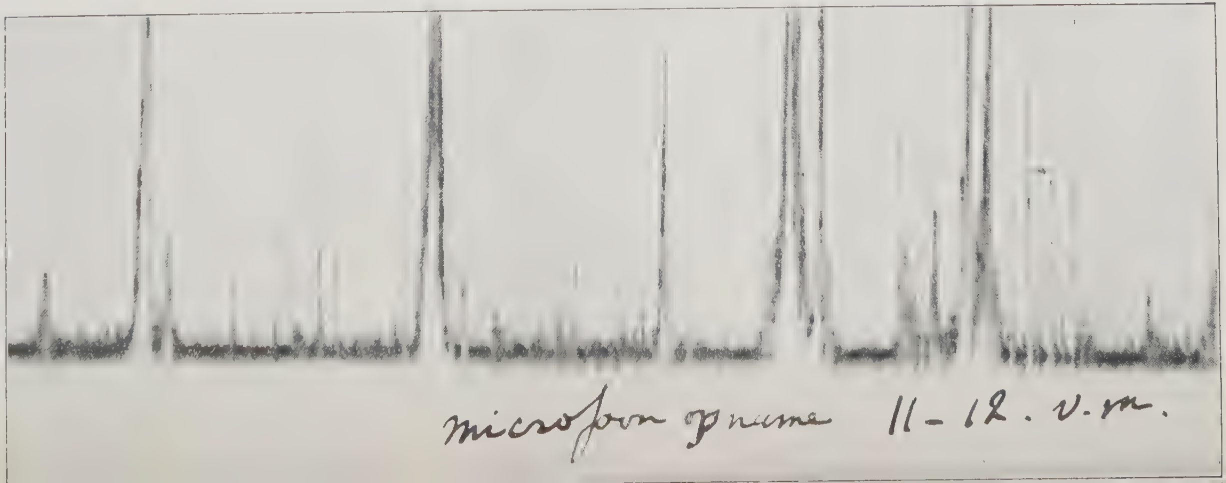
A shunt regulated the electric current going to the telephone so that the mirror always reacted to the tone of the whistle with the same duration. For further particulars see the original article. The curves obtained in this manner are of great use in comparing the intensity of the noises during the day and night as mistakes made remain the same in both cases. —

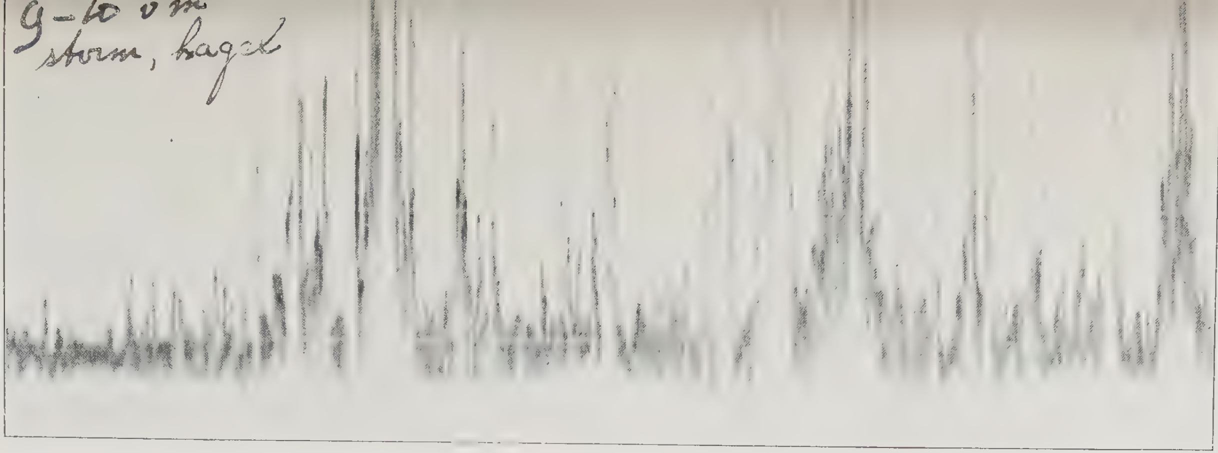
The apparatus had been tested by means of organ pipes ranging from a^1 to e^3 (SCHMIEGDOW's zone of speech) to see whether the sounds were intensified gradually.

This method will be very suitable for absolute registration as soon as microphones and telephones are available which do not deform the sound. The following curves give examples of the results obtained. In order to compare the quantities of sound registered during the various hours the curves are measured with a planimeter. The places where the mirror has not deviated are marked by a broad basal line which is partially the expression of the breadth of the ray of light, but also the result of constant vibrations of the mirror, these vibrations are at their height during the day and smallest at night so that these are probably due to the murmur always heard in street noises. In order to accurately determine the quantity of the sound registered on the curves we should, therefore, substract the breadth of the light beam plus the smallest vibrations of the mirror (purest through currents of air) from the sum found with the planimeter. The breadth of this ray of light can be found by causing the drum to turn without the microphone. In our case the quantity to be substracted was 8.6 cM^2. The following table gives the quantity of sound expressed in cM^2 of surface (measured planometrically).

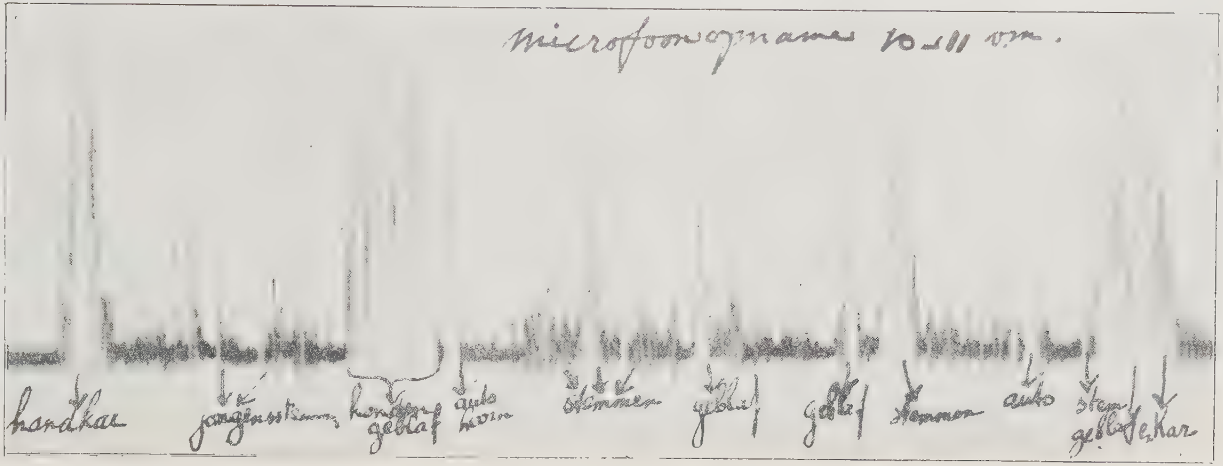


Curve 1. Microphone registration during fall of snow 2—3 o' clock· p. m.





Curve 3. Hail—storm 9—10 a. m.



Curve 4. handkar = coster's barrow; jongensstemmen = boys' voices; hondengeblaf = dogs' barking; autohoorn horn of an auto car; stemmen = voices; geblaf = barking; stem = a voice; kar = a waggon.

Table

a.m.	12—1	0,3 cM²
	1—2	0,4
	2—3	0,6
	3—4	0,9
	4—5	1,3
	5—6	1,8
	6—7	7,1
	7—8	13
	8—9	19,4
	9—10	26,9
	10—11	26,6
	11—12	23,9

Table

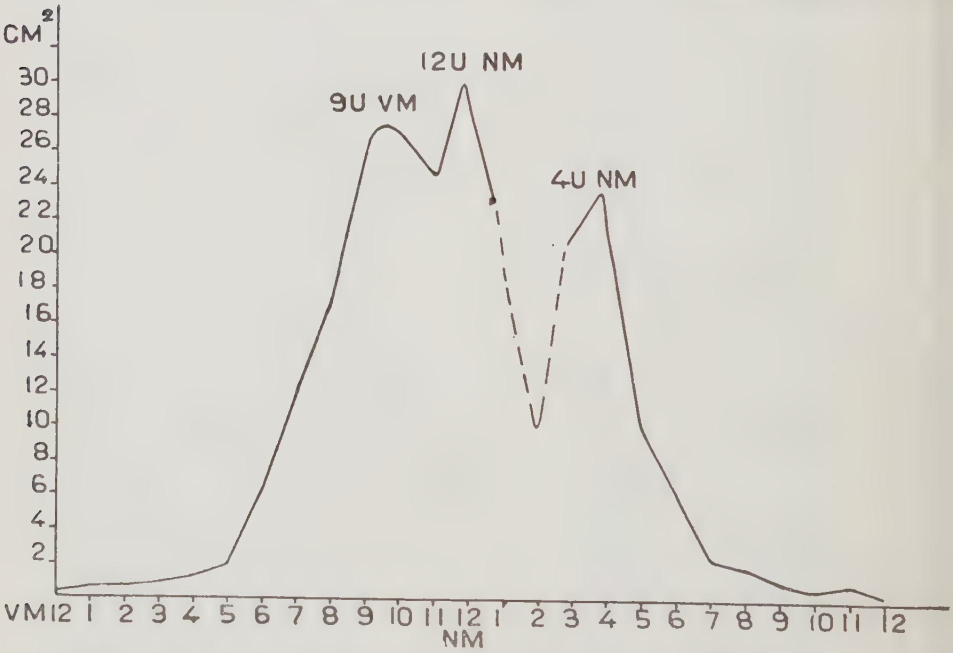
p.m.	12—1	28,7 cM²
	1—2	22,5
	2—3	9,4 (snow)
	3—4	19,9
	4—5	22,7
	5—6	12,1
	6—7	6,6
	7—8	2,5
	8—9	1,9
	9—10	1,1
	10—11	0,6
	11—12	0,7

FIG.3

INTENSITEITSCURVE VAN HET STRAATRUMOER

GEDURENDE EEN ETMAAL

BEPAALD MET DEN MICROFOON-TELEFOON-FONIMETER.



These figures vary slightly for different days, but only within narrow limits, if we exclude Sundays. We see a distinct depression in the noise during a fall of snow.

Fig. 3 gives an intensity curve of street noises during 24 hours, determined with a microphone telephone phonimeter. Of course this curve only contends for the street noises near the Physiological Laboratory.

The paraboloid-phonimeter method.

In 1877 H. J. SHARPE[1]) published an article in the „Quarterly Journal of Mathematics No. 57" on the action of a paraboloid on sound waves and demonstrated that if 2 parabolic mirrors were placed with the concave sides opposite to one another and the axes in one line we can hear a watch, placed in the focus of one paraboloid, ticking if we listen in the focus of the other.

We have pointed out that when using the microphone-phonimeter method a deformation of the sound must arise through the nature of the microphone; which deformation is 30 times enlarged through the intensifier. It was therefore. desirable to choose another method of intensifying, which had no membranes in its construction. We first tried with the most sensitive phonimeter in the laboratory. The unrest of the mirror was, however, so great through the current of air at the open window that only more violent noises such as barking, an auto horn etc. were registered. The sound had, therefore, to be intensified and the air currents to be reduced to a minimum.

We tried to intensify by means of a paraholic mirror of 28 cM diameter and a focus length of 5 cM. We used one of ZWAARDEMAKER'S phonimeters (unmodified) with a receiving horn of 36 cM_2 surface, a top angle of 90⁰, a mirror of 2.5 mM and a receiving tube of 3,5 mM diameter (interval). We first tested the tntensification of perpendicularlv inflected waves of sound of different pitch by means of a series of organ pipes (a^1 to e^3) blown with a constant pressure on an organ table of König. The phonimeter was placed with its receiver towards the parabaloid in such a manner that the mirror hung just in the axis of the paraboloid and the focus lay inside the receiving horn just before the tube. As our experiments were done with polished metal mirrors we can count upon a reflected power of approximately 95% as very little is absorbed or allowed to pass through. We must also remember that the waves which strike the paraboloid centrally have most influence on the mirror as they are reflected straight on to the mirror, while

[1]) H. J. Sharpe, Proceedings of the Cambridge Society, X, 1900.

the further away from the centre they strike the paraboloid the greater the angle becomes at which they are reflected so that the angle at which they strike the wall of the receiving horn is greater and the waves are thus less suitable for being transported to the mirror.

Afterwards the paraboloid was removed and the series of organ pipes placed at 1 M. distance before the receiver of the phonimeter. By comparing these results with the former ones obtained with the paraboloid we can find the intensification produced by the paraboloid. This was, averaged for all tones, 3 times.

The pipes ought actually to be placed at an infinite distance as only the waves inflected parallel to the parabole axis will be accumulated in the focus, for a paraboloid of 28 c.M. diameter the divergence of waves coming from a distance of 1 M is not of much importance.

Table.

Intensification through the small paraboloid N^0 1 of organpipe tones a^1—e^3 at 1 M distance.

Organ pipe tomes	Average deviation without paraboloid	Average deviation with paraboloid	Intensification
e^3	4	15	$3^3/_4$
d^3 sharp	5	18	$3^3/_5$
a^3	5	12	$2^2/_5$
c^3 sharp	5	12	$2^2/_5$
c^3	3	15	5
b^2	6	15	$2^1/_2$
a^2 sharp	6	22	$3^2/_3$
a^2	2	10	5
g^2 sharp	16	40	$2^1/_2$
g^2	30	60	2
f^2 sharp	30	45	$1^1/_2$
f^2	10	15	$1^1/_2$
e^2	5	35	7
d^2 sharp	5	25	5
a^2	3	10	$3^1/_3$
c^2 sharp	5	15	3
c^2	4	12	3
b^1	3	10	$3^1/_3$
a^1 sharp	3	4	$1^1/_3$
a^1	3	4	$1^1/_3$

average intensification $\pm$ 3 times.

We ought, therefore, to give the paraboloid enormous dimensions (± 10 M) if we wish to obtain an equal intensification of sound. As C_{64} is seldom heard in the street sounds it is sufficient to have a paraboloid which reflects the tones up to C_{64}. A mirror of 2.5 M diameter is sufficient for this.

We were able to obtain a military paraboloid with a diameter of 132 M. and a focus of 60 cM. The surface was 22 × as large as of the small paraboloid and we might have expeced an intensification which was 22 times greater. It appeared however that, when tested in the same manner as the small paraboloid the sound was only 7 times intensified. When we excluded all kinds of mistakes such as the small room in which the experiments were taken, etc. we obtained an intensification of the sound which amounted to 12. As a paraboloid is a real direction-seeker and only catches those rays which originate exactly in front of the paraboloid, we had to place the paraboloid on the ground floor in front of a big open window, so that the resonance was limited to a minium (between c^3 and d^2). The phonimeter was of the model last used by ZWAARDEMAKER; a cupboard containing the mirror of 95 cM. height. The walls were of cardoard, gauze and glass to allow the light rays to pass. The afferent tube was the size of the human meatus, viz. 48 cM long, 13 mM in diameter. The mirror was 2 mM in length and breadth. The phonimeter had been gauged by means of a covered organpipe of a known efficiency.

We used a longer horn than the original one, namely with a top angle of 30° and an opening of 10 cM. This had the avantage of resonating the 0 sound. The sound waves converge strongly to the focus after being reflected by the paraboloid at an angle of 90°. If the receiving horn also has a top angle of 90° all rays coming from the periphery will strike the inner wall of the funnel at right angles and be reflected back instead of being conducted to the mirror; we therefore had to use a funnel with a narrower opening. A funnel opening of less than 10 cM would not have caught the waves of a large wave length. Special precautions were taken to avoid currents of air vibration and sounds in the adjoining rooms.

Table.

Paraboloid phonimeter . registration of the street noises . (measured with a planimeter).

morning	8— 9	8 cM^2 surface on the graph
	9—10	10 „ „

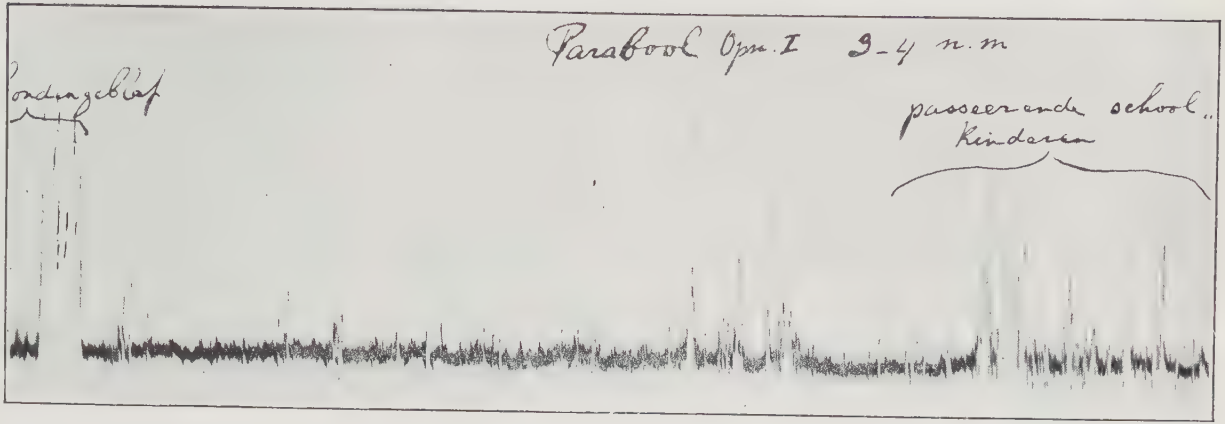
morning	10—11	13 cM^2	surface on the graph
	11—12	12 „	„
afternoon	12— 1	18 „	„
	1— 2	11 „	„
	2— 3	10 „	„
	3— 4	15 „	„
	4— 5	15 „	„
	5— 6	6 „	„
evening	8— 9	2 „	„

We see from Curve 5 that the predomination of boys voices in the microphone curves is artifical and due to the preference of the microphone for the zone of speech; yet human voices give large deviations, ranking after the waggons and autos. Just as in the case of the minrophones we find the tops back at 12 and 4 in the afternoon, probably due to the schools closing at those hours. We see many more smaller deviations in the paraboloid than in the microphone: the base line is also visible here but consists of a large number of lines going up and down which represent the breadth of the ray of light, the restlessnes of the mirror and the murmurs in the street. Sounds which follow each other very swiftly are not registered properly (see dogs' barking in curve 5). This is due to the inertion of the mirror. Our mirror registered short, sharp sounds if they did not follow each other sooner than after $1^1/_3$ seconds.

A drawback of the apparatus we used was the own resonance of the receiving funnel, which had a preference for the „oo" tone. We can correct this fault best by using a horn which is not too long with a top angle $> 60^0$ and $< 90^0$ with a very accurately made paraboloid. Even though the intensification is somewhat less than in our apparatus with a long narrow funnel, the sound will be registered much more purely.

If we were to build one wall opposite big street windows of a large room in the shape of a paraboloid we might use this for experiments in which all tones up to $C_1 - 32$ can be registered and all sounds registered. If the top angle is 90^0 the formula for the parabole dimensions is:

if y. = the half of the diameter of the parabole opening
p = the double focus length
x = the greatest depth of the concavity



Curve 5. Parabole registration I . 3—4 p.m.
Passeerende schoolkinderen = passing school children.
Hondengeblaf = dog's barking.

then $y^2 = 2\ px$

so $y^2 = 2p\ (\frac{1}{2}\ p - y)$

$y^2 + 2\ py - p^2 = 0$

$y = p + p \sqrt{4}$

$y = 0{,}414\ p.$

and as $p = 2\ f$ (f = focus length)

$y = 0{,}828\ f.$

so $f = \pm\ 3\ M$

$x = \pm\ \frac{1}{2}\ M.$

Paraboloid - resonator - phonimeter.

If we place a resonator in our former apparatus instead of the receiving horn, we can catch the sounds which resonate in this resonator. This has several drawbacks as it is impossible to place all the necessary resonators in the focus of one paraboloid. We therefore only registered a few tones:

viz.

e^2 from the higher intensification zone
B „ „ lower „ „
a „ „ intermediate zone.

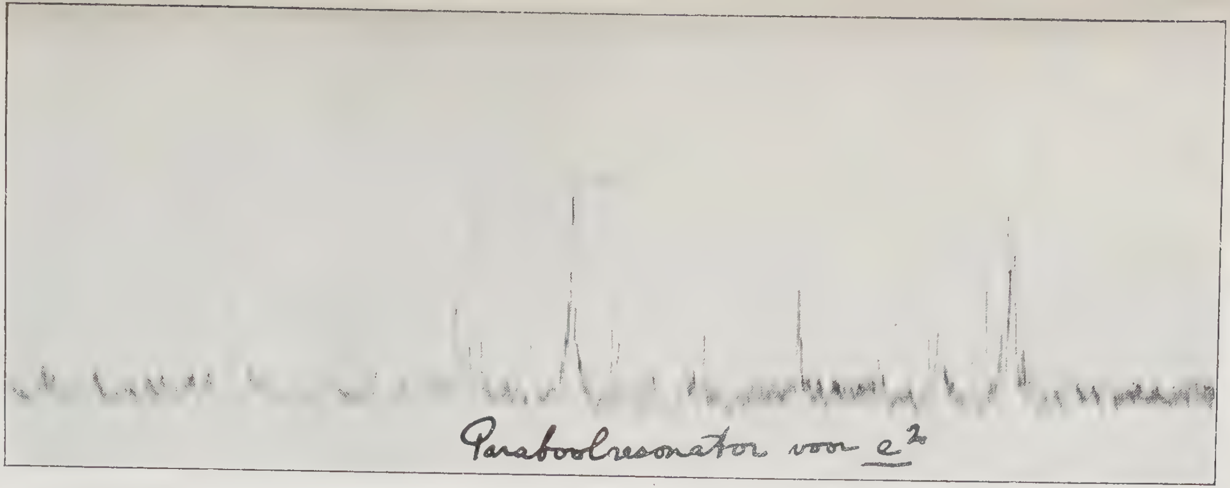
The planimeter measurement showed:

that e^2 had a graphic surface of 7 c.M.^{2}
„ B „ „ „ „ „ 9 „
„ a „ „ „ „ „ 4 „

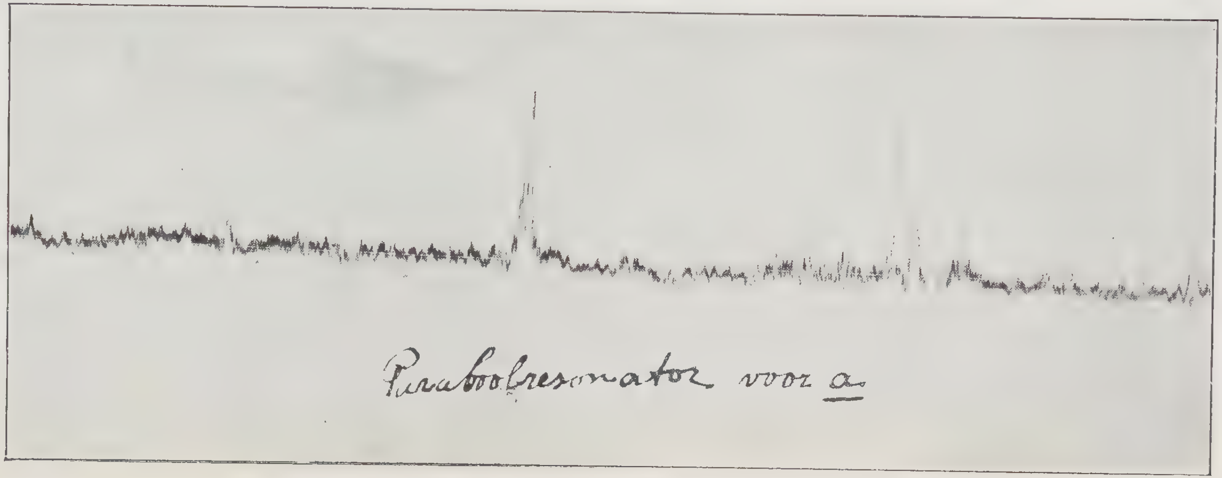
a confirmation, therefore, of the existence of the intensification zones.

These registrations were made at the same hour of 3 weekdays of the same name so that we may conclude that the street noises do not differ much in intensity.

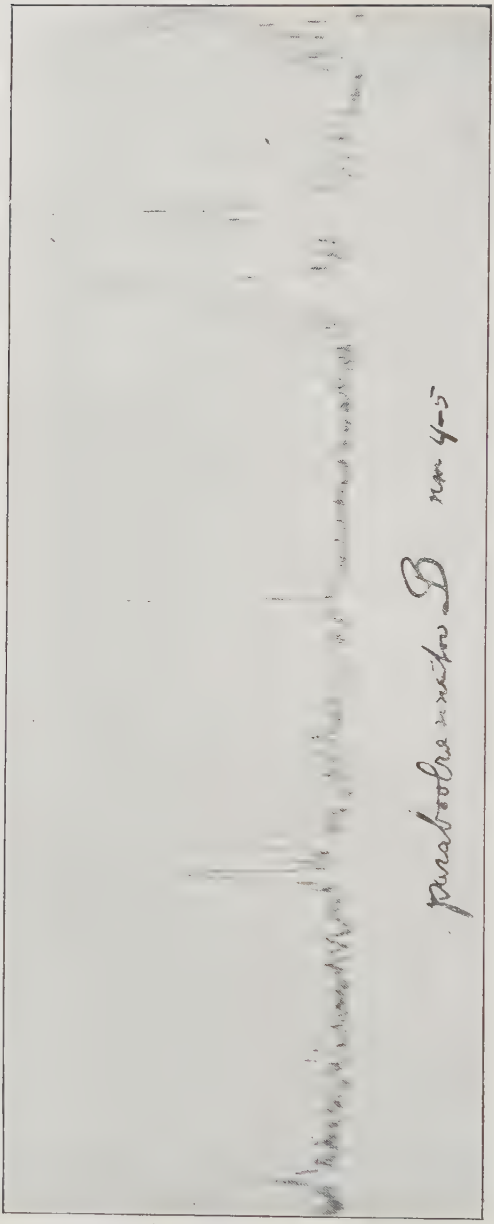
The average height of the deviations does not differ from the curves made with the paraboloid-microphone, though the base line is not as broad as that of the total day-noises registered in this manner. If we wish to register a certain noise and to test its intensity in every way we should use an Einthoven's chord galvanometer, as this is extremely more sensitive than any sort of paraboloid resonator.



Curve 6. Parabole resonator for e^2.



Curve 7. Parabole resonator for a.



Curve 8. Parabole resonator for B.

A portable paraboloid phonimeter.

The task was to make a small, portable paraboloid so sensitive that we could easily register the street noises with it wherever we wished to take it. We started out from the supposition that, if it was possible to place a phonimeter mirror directly in the focus of a paraboloid the greatest intensification would be obtained — in agreement with the theory of the reflection through a paraboloid which teaches us that all rays coming from infinite distance which are reflected intersect in the focus and therefore give the greatest intensification there.

The first efforts proved very unsuccessful, the deviations were much smaller than with the big paraboloid. Even by changing the mirror (making it larger or smaller), we obtained no better success.

By chance we found that if the receiving horn was removed and only a short tube of 2 c.M. diameter was placed against the mirror cupboard so that the small opening of the mammilla lay just in the middle of the tube the intensification suddenly became considerably stronger. This became still better if a funnel was placed on the tube so that the entrance of the mammilla lay in the same line as the walls of the funnel; we obtained thus a diaphragma system.

(see fig. 5).

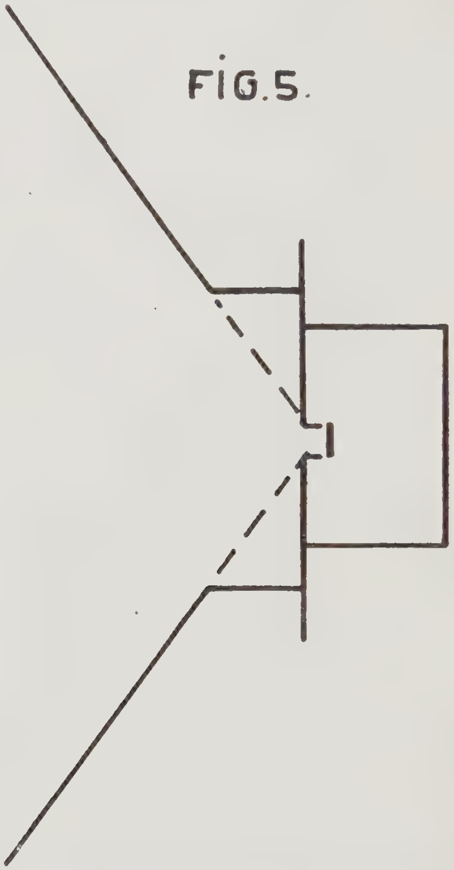
Sharpe has calculated that in a tube narrowing down to a small conus or a narrow cylinder shut at the end a sound which is formed in the beginning of the tube is damped at the end of the tube. This is not the case in wide cylindrical tubes. This is probably also the case with the apparatus firstly described.

This apparatus was extremely sensitive for high tones (f^4 sharp, a and e). We fixed a paraboloid with a focus length of 16 c.M. and an opening angle of 90^0, (the same as the top angle of the receiving funnel) to the mirror cupboard; the receiving horn had moreover a diameter of 6 c.M. The „mammilla" (short entrance tube of the receiving funnel) had to be fairly wide as otherwise the sound was too much deadened, 2 mM. long is about best. The diameter must be in a certain proportion to the mirror in order to obtain the greatest sensitivity without being the cause of mistakes in the deviation; by means of constant experiments we obtained the best results with a mirror of 2,6 m.M. and a mammilla opening of 3,4 m.M. A cupboard of 0.5 c.M. length and breadth ensures a great stability of the mirror.

The high tones (4 barred octave) could be registered far better

than with the paraboloid fonimeter, but everything below c^2 was very indistinct.

FIG.5.



TRECHTER, DOOR MIDDEL VAN KORTE BUIS AAN SPIEGELKASTJE BEVESTIGD

Fig. 5. Funnel (receiving horn) fixed to the mirror cupboard by means of a short tube.

We gauged this paraboloid phonimeter by means of Stefanini's sound pendulum; this is a small steel ball on a string which falls from a certain height along a graduated arc against a larger steel ball, springing back a certain distance so that the difference between

the two deviations can be calculated, this is equal to the energy set free which has been transformed into sound and heat, the last of which we can neglect if the balls are made of elastic steel.

The acustic energy is:

for a fall of	1^0	51^1	10	ergs.
	5^0	52^1	100	„
	18^0	37^1	1000	„
	36^0	45^1	4000	„
	89^0	22^1	19000	„

10 ergs he calls una phonica or a phone. A sound of 10 ergs called forth by Stefanini's apparatus can be heard at a distance of 21 Meters in the direction of the blow and 10 Meters in a direction vertical to this one.

The large ball we placed in the focus of a second paraboloid of the same dimensions as in the phonimeter and arranged the little ball so that the blow was given in the direction of the paraboloid. All the sound waves were reflected parallel to one another and if the phonimeter paraboloid was placed opposite to the other one the waves struck the mirror via its paraboloid. The quantity of sound can be calculated from the entrance angle of the first paraboloid (in this case 120^0) and is here $\frac{3}{7}$th of the total sound energy sent forth by the ball.

In this manner we can calculate the number of phones corresponding to each degree of deviation. We cannot, however, use this phonimeter for registering all sounds as the tick of the ball only resounds for a portion of a second and the mirror is not able through its inertion to follow the tick entirely. It is better to follow the method used by ZWAARDEMAKER and OHMA consisting of a small bell with a very pure tone (f^3) weighing 88 gr. which gives a long resonance and can be easily registered. This is a larger object than the ball and therefore a number of the sound waves are intercepted; if we made the paraboloids larger, however, this mistake was rendered as small as possible; the bass tones were, moreover, registered. The paraboloid was 56 c.M., so twice the size of the smaller one. The receiving horn has a top angle of 90^0, so the focus length had to be 37.5 cM.

The entrance angle of the paraboloid should then be 82^0.

We could not attach a mirror cupboard and lamp to the paraboloid, as then the cupboard would be too much subjected to vibrations. Paraboloid and phonimeter were, therefore, separated

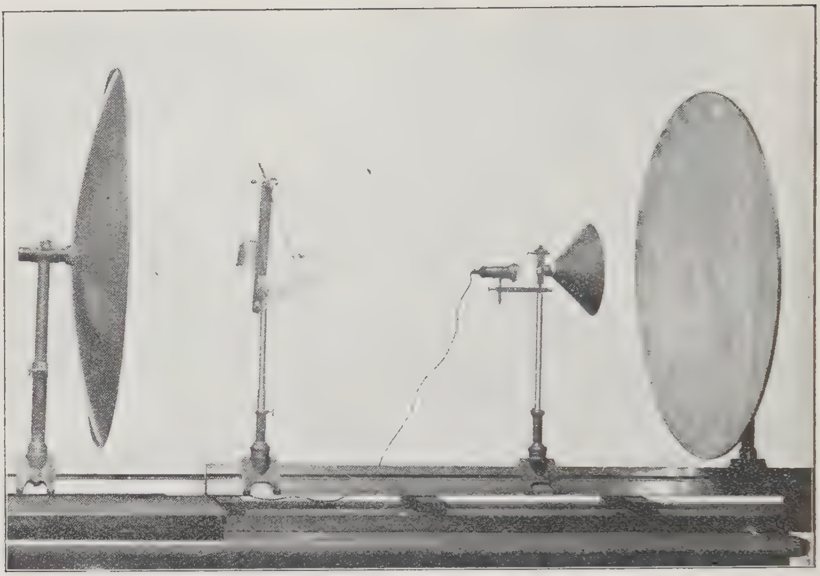


Fig. 6. Such a paraboloid reflects all tones up to d^1 perfectly, below this the reflection decreases considerably.

and placed on standards on an optical bench. The receiving horn was tested for the correct size, the best results were obtained with a top angle of 82° and a length of 9 cM. The diameter of the receiving surface was then 14 cM. The influence for the higher tones is much less than for the lower ones. For both the optimum lies at 140 cM^2 and decreases above 150 cM^2.

For the paraboloid phonimeter of 56 cM we obtained the following deviations in cM.

Distance of bell to phonimeter paraboloid 140 cM.
" " centimeter scale to mirror 33⅓ cM.

Height of fall	Deviation without parab.	Deviation with paraboloid	Pure deviation
5,5°	0,3	1,5	1,2
10	0,8	4	3,2
15	1,5	9	7,5
18,5	2,5	15	12,5
20	3,5	18	14,5
26	5	26	21
36,5	12	—	—

According to Stefanini a height of fall of 5,5° corresponds to 100 ergs. Of this $\frac{1}{7}$ th reaches the paraboloid. If we take the reflecting power of the parabole at 95 % so for 2 paraboles $(\frac{95}{100})^2$ $\frac{1}{8}$ th of the total energy arrives at the mirror $=$ 12,5 ergs.

1,2 cM deviation, therefore, corresponds to 10 ergs or 1 phone at the mirror.

We must accept of course that no sound is lost except through adsorption.

As 1 phone still gives a deviation of 1 cM, so 1 erg a deviation of 1 mM.we can still register a sound with a total energy of 8 ergs with this apparatus.

A loud voice gives good results even at 4 M distance if we speak in the axis of the phonimeter paraboloid.

We can compare every sound directly with the bell when once the apparatus is gauged or calculate its energy. (10 ergs per cM deviation). In order to determine the part of the energy of the sound which is caught up by the paraboloid of 56 cM diameter at an arbitrary distance from the paraboloid we can consider this as a globe sector of 56 cM diameter, the surface of which is proportional to that of the whole sphere as $\frac{200}{x^2}$, x representing the distance of the source of sound to the paraboloid, expressed in cM. For 2 M distance the proportion is $\frac{200}{40000} = \frac{1}{200}$. If we wish to calculate the sound intercepted by the receiving funnel we must know the ratio of the surfaces of the funnel entrance and paraboloid entrance. This was for our apparatus $(\frac{14}{56})^2 = \frac{1}{16}$.

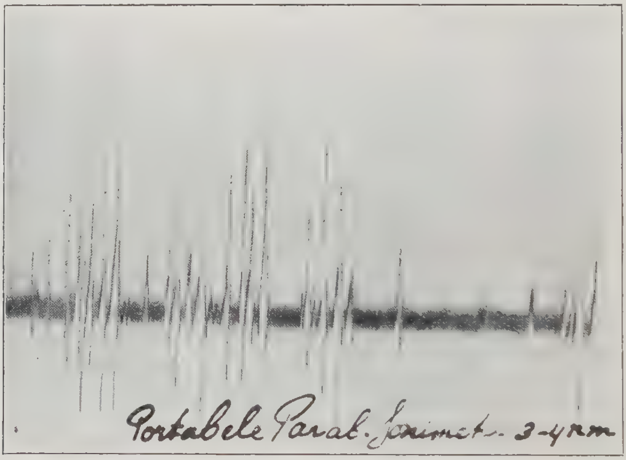
We must, moreover, take the coefficient for the reflection of the paraboloid into account, e.g. 0.95. The energy which is reffected by the paraboloid on to the mirror is, therefore $\frac{95}{100} \times \frac{15}{16} \times \frac{200}{x^2} \times$ the total energy.

2 M away from the paroboloid the distance law already contends.

At 4 M the deviation of the mirror is already 4 times as small as at 2 M etc.

Within 2 M the relations become otherwise as the divergence of the sound waves begins to show its influence.

Even a whisper can be easily registered with this apparatus, especially if we place the scale 2 M away, so that the deviations become larger. The distance law also contends here for distances of more than 2 M. We can, in this manner, determine the sharpness of hearing of deaf people at a distance of 2—4 M. We need only place the patient next tò the paraboloid with the ear in the centre, directed towards the examiner. We can then directly read off the intensity with which the sound arrives at the ear from this given distance, e.g. this is the energy concentrated on the mirror (determined through deviations of the mirror) in ergs, divided by the mumber of cM^2 surface of the paraboloid; in our case 2500 cc.



Curve 9. Portable paraboloid phonimeter afternoon 3—4.

We can use this paraboloid phonimeter excellently for the registration of street noises; we can also calculate the absolute intensity of these noises for different hours of the day. The average distance between the source of the sounds on the street and the paraboloid was $7^1/_2$ M. The intensity of the sound caught up by the paraboloid, is, therefore, $\frac{200}{750^2} = \frac{1}{2800}$ of the total energy.

The average number of ergs calculated from the curves must, therefore, be multiplied by 2800 to find the average energy of the street noises.

Conclusions.

1. The acustical qualities of street noises have hitherto not been examined.

2. An examination of street noises can be made with the help of the ear or with instruments, and can concern either the quality or the quantity.

3. The human ear is not sensitive enough for differences in intensity of sound in general and specially not for murmurs, and is therefore not capable of analyzing the street noises.

4. With the ear we can hear, next to the stronger sounds, a constant gentle humming which varies in height in different places and is probably an expression of the resonance in the street. It is probably in connection with the so-called reflection tone.

5. If we use resonators we can find two distinctly separate zones of increase in the street noises, the higher zone lies in that part of the scale which corresponds to the speech-zone; this is an expression of the human voices resonating in the street.

The lower one corresponds to the sounds made by heavy waggons.

6. We can also use shells to examine the street noises, these are real murmur resonators the properties of which are not yet sufficiently known.

7. For the registration of street sounds we can successfully make use of the modern audion-intensifier, placed in a microphone-telephone circuit, in order to impart the intensified sound to a registration apparatus.

8. ZWAARDEMAKER's fonimeter is preferable for registration of the street noise in toto, as it can be used without any alteration for receiving simultaneously tones of different wave lengths.

9. For registering the separate tones of street noise the chord galvanometer is preferable to the paraboloid-fonimeter.

10. The microfone-telefone fonimeter method will only give trustworthy results when it is possible to construct microfones and telefones without an own resonance.

11. The paraboloid is only then absolutely trustworthy as intensifier of all tones when it is very large.

For tones above C_{64} a paraboloid of 2 M. diameter is sufficient. For those of C_{32} upwards we need a paraboloid of 5 M. diameter.

12. In connection with a slightly altered fonimeter of ZWAARDEMAKER's which is very small and has no artificial auricular orifice, a paraboloid of 58 c.M. diameter is extremely appropriate for registering the sounds of speech. Its sensitiveness surpasses ZWAARDEMAKER's ordinary fonimeter; the apparatus is, moreover, easily moved about.

13. The paraboloid fonimeter can be gauged by means of STEFANINI's sound-pendulum. In order to obtain absolute values it is necessary to gauge according to ZWAARDEMAKER's method with a bell of a known energy.

14. The paraboloid fonimeter is very appropriate for objectively determining the sharpmess of hearing in deaf people by means of a whisper at distances of 2—4 M.

15. The value of the energy of the loud human voice, obtained by measuring with the paraboloid fonimeter corresponds closely to the results obtained by valuing the „efficiency".

HEART AUTOMATINS.

BY

PH. ARONS.

EXTRACT OF HIS THESIS. UTRECHT 1927.

As an introduction we will mention that in 1923 DEMOOR demonstrated that extracts with LOCKE fluid of the right atrium of a dog's heart had a positive inotropic and chronotropic action on the right atrium of the rabbit's heart. Further that extracts of the nodus of KEITH—FLACK could cause the left atrium of a rabbit's heart to recommence its beats. DEMOOR called the substance „substance-active"; it appeared to be soluble in alcohol and water, unsoluble in aether and inactive when heated to 70°.

Independant of DEMOOR HABERLANDT succeeded in 1923 in obtaining a substance out of the sinus venosus and vena cava which he called „Herzhormon" and which could increase the frequency of the contractions of a frog's heart.

The following article treats of the experiments done to further identify these substances (automatins?).

Method of experimenting: The frog's and eels' hearts were perfused according to the method also used by ENGELMAN. See the illustration in his article.

A certain quantity of fluid circulates constantly through the organ, being pumped or rather sucked up again into the reservoir by means of ascending bubbles of air which are supplied from a small pump. The „automatins" which we wished to extract could, therefore, be more and more concentrated in the perfusion fluid and the fluid kept and used for other hearts. If necessary we could easily transform this circulatory perfusion into one in which the fluid ran away and was constantly refreshed.

The perfusion lasted a whole night or more, in total about 20 hours.

The heart was first allowed to beat on RINGER until the contractions were regular, then perfused with potassium free RINGER until

they ceased, then perfused (*in circulation*) with fresh potassium-free RINGER until the contractions, (which appear again for a few moments through K retained in the tissues which is then liberated,) again cease, (the circulatory fluid is changed every 10 minutes.) The last fluid is kept for further experiments.

Radium radiation and Radium-Radiation-fluid.

We radiated the hearts with the following radium preparations:
1) 3 radium enamel plates togethet 5,3 mg. of Ra.
(Radium bromide melted in enamel.)

2) An ebonite stick with a small glass sphere at the end containing 3,3 mg. of Radium and enclosed, all but on one spot, with copper.

3) An ebonite dise on which 3,4 mgr. of Radium are enclosed under a mica plate.

4) 3 weak mesothorium preparations made in the same manner as that discribed in 3.

We did many experiments with these preparations both with frogs and eels hearts, perfusing and radiating the hearts for a whole night, at the end of which period the fluid was sucked up out of the apparatus with a pipette and used for the perfusion of a heart which had come to a standstill in the manner described in the foregoing paragraph. In every instance a revival appeared, sooner or later, in the case of the frog's heart after + 32 min.; see fig. 2 and 3.

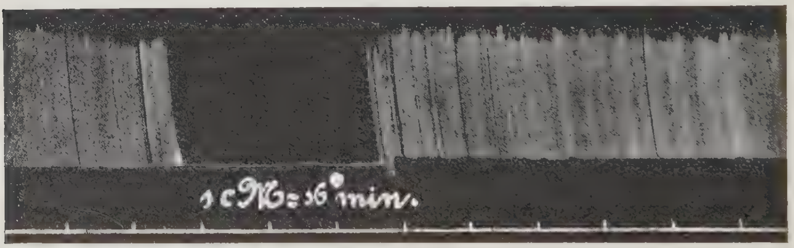


Fig. 2. Frog's heart perfused in circulation and radiated with 3 radium enamel plates (5,3 mg. of radium.) At the white dot the radiation begins.

It had struck me that even in the cases in which the heart was not able to resume its beats through radiation on account of its bad condition we could cause another heart to revive with the fluid which had circulated through the first heart. We therefore

tried to find out whether a heart which did not pulsate produced such „radiation substances" when radiated. The action of calcium on a heart was a useful aid in this question as the lack of this element

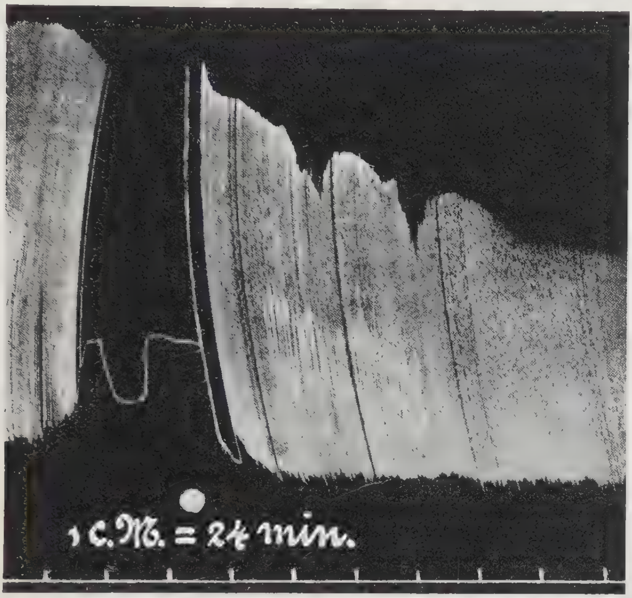


Fig. 3. Frog's heart perfused in circulation with radium—radiation fluid; the white dot marks the moment at which the fluid is put into the reservoir.

in the perfusing fluid (without potassium) causes the heart to lose its power so that no visible contractions can be detected. If we radiate such a heart for half an hour with 6.7 mgr. of Ra. the heart remains powerless and does not resume its beats. If, however, 6 mg. of $CaCl_2$ (so 200 mg. p. L.) are added to the circulating fluid the heart resumes its tonus and pulsations reappear. If the experiment is repeated without radiation the addition of $CaCl_2$ has no visible effect. From this also we may conclude that a heart, when radiated, produces substances which can cause the heart to beat also in the case that it is not beating sponaneously. See fig. 4.

What are these substances? Is it a potassium action? From a minute determination of the K content of the fluids in circulation

before and after radiation we see that all the mobile potassium-ion is washed out of the tissues, as ZEEHUISEN and STREEF had already shown. The following experiment shows us, however, that it is the presence of other substances which causes the heart to beat. These „substances actives" are adsorbed by talcum so that a radiation fluid which has been shaken with talcum powder and filtered cannot cause a heart to resume its beats. If we shake however the Talcum powder with 95 % alcohol for half an hour, allow the alcohol to evaporate and dissolve the residu in 10 c.c. of potassium-free fluid, this fluid causes the heart to pulsate again. See fig. 5.

Radiation with Polonium and Polonium radiation substances.

If we compare the experiments done in the same manner but now with polonium radiation we see that the revival after polonium radiation is practically the same in both cases, only the group type differs, for in the case of polonium more groups appear which begin with a powerful contraction without a subsequent relaxation. The heart remains in tonus only losing this gradually so that the foot-line of the contractions has a downward direction. See fig. 6.

The fluid obtained after this radiation (polonium radiation fluid) gave a positive result in every case, all hearts recommencing their beats. In 10 % of the cases we only saw a

Fig. 4. Calcium experiment. At the first white dot radiation commenced (6 mgr. of Ra.). At the second dot the radium was removed and Ca added in the appropriate quantity.

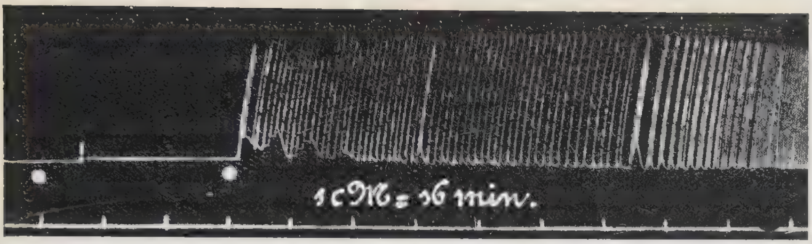


Fig. 5. First white dot: filtrate of radiation fluid which has been shaken with talcum powder is used for perfusion of an eel's heart. Second white dot: The alcoholic talcum extract (radium radiation fluid) is added.

few groups, in 20 % these were slightly better, in 70° a powerful revival was seen. See fig. 7.

We also did exactly the same experiments but now without radiation. — The result was that no revival appeared; only if the potassium-free RINGER which had perfused a heart for 6 hours was radiated in a beaker glass and afterwards again used for perfusion of another heart which had ceased to beat through lack of potassium, the heart again resumed its pulsations. See fig. 8.

Radium and polonium radiation are able to couvert an inactive mother substance in the heart into an active one. The mother substance is more quickly decomposed than the activated one. In short: the experiments have shown that the substance is dialysable, uninfluenced by heat, soluble in alcohol and water, unsoluble in aether and can be adsorbed by talcum powder. From this we see that the mother substance is not albumen, fat or a lipoid.

Circulation experiments with two hearts.

If two hearts have been brought to a standstill through lack of potassium-free fluid which passes first one heart and then the other, see fig. 9, and are subsequently radiated we see the following results.

1) If one heart is radiated with 3 radium enamel plates and in the same circulation the other is not radiated the first begins to beat regularly after half an hour and 10 minutes later the other gives one contraction, stops for half an hour and then begins to beat slowly and regularly until the contractions are as frequent as of the first heart. This continued for 18 hours. See fig. 10.

The time of waiting varied in different experiments. The average latent period for the radiated heart was 32 min., while for the non radiated heart it was 93 min.

Fig. 6. Eel's heart perfused with 3 polonium plates. White dot shows commencement of radiation.

2) If we use polonium radiation instead of radium the same results appear, only the time elapsing between the commencement of the pulsations of the radiated and non radiated hearts is shorter than in the case of Ra. The revival is not as regular as in the case of radium, groups often making their appearance.

3) If one heart is radiated with radium and the other with polonium we also see a revival of the beats, but not nearly as good as in the case of the separate radiation experiments. Evidently the two forms of radiation have a deteriorating influence on one another.

This latter experiment was repeated with a mixture of radium and polonium radiation fluid several times in order to try and find out whether any radio physiological antagonistic influence of the alpha and beta radiating substances could be detected. Such an influence certainly was visible but the number of experiments done was too small to allow of any conclusions being drawn. Fig. 11 shows one of these results.

Conclusions.

The substance activated by alpha rays is not entirely the same as that activated by beta rays, for firstly the latent period is different.

Secondly: in the concentrations used in our experiments the action of these two fluids is different, radium-radiation-fluid does not cause the heart to resume its beats at once, polonium-radiation-fluid does.

Thirdly. If radium and polonium are used together one on each of two separate hearts they only deteriorate each other's influence.

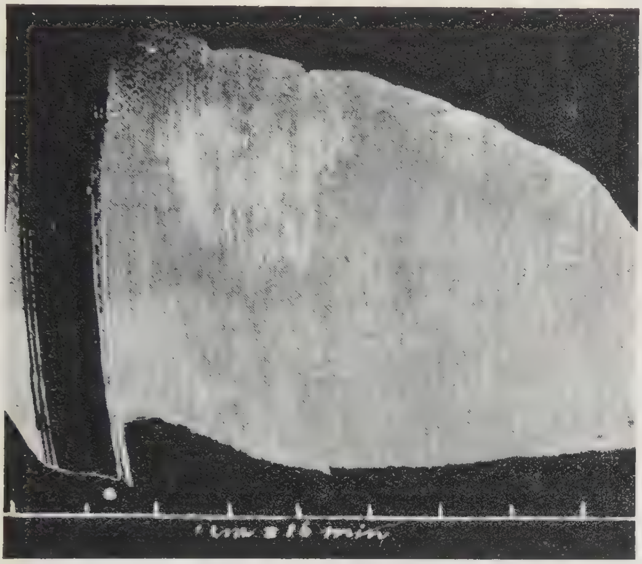


Fig. 7. Eel's heart perfused in circulation with polonium radiation fluid. At the white dot the fluid is put into the apparatus.

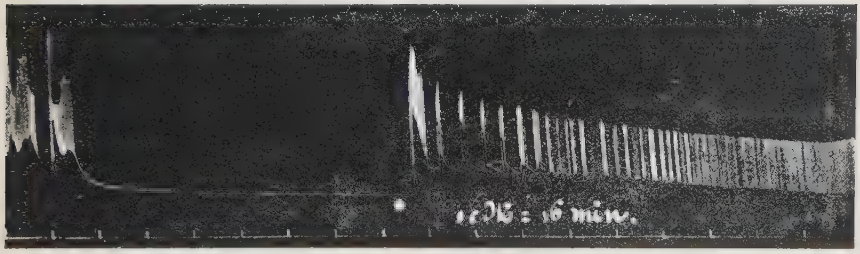


Fig. 8. Radiated fluid which has first passed another heart. At the white dot the fluid is put into the apparatus. Eel's heart.

Fourthly: If the two radiation fluids are mixed an antagonistic action is probably seen.

We might, therefore, speak of an „alpha-automatin" and of a „beta-automatin".

Probably both of these substances are formed out of one mother

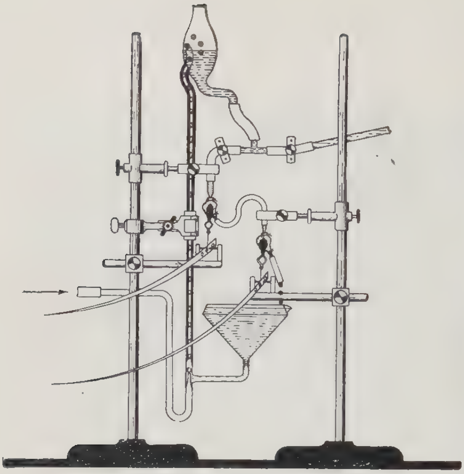


Fig. 9. Two eels' hearts are perfused one after the other with the same circulating fluid.

Fig. 10. Two eels' hearts in the same circulation perfusion — one of the hearts radiated with 5 mg. of Ra. Underneath the organ which had been directly radiated. At the white dot the radiation commenced.

Fig. 11. Eel's heart perfused in circulation with a mixture of 15 c.c. of polonium-radiation-fluid and 15 c.c. of radium-radiation-fluid. At the white dot the fluid is put into the apparatus.

substance, for we have no element in our body which emits alpha-rays. Beta-automatin is probably the natural automatin, the beta rays being produced by potassium.

We tried to find out where the mother substance was formed in the heart and came to the conclusion that radiation of the atrio-ventricular sulcus gave the best results, through every portion of the heart gave a revival. HABERLANDT and DEMOOR made extracts of the nodal tissue and of the heart muscle itself and found the first to be active, the second not. We controlled their experiments in the following way. A frog's heart was altached to a Kronecker canulla and the ligature was placed above the middle of the ventricle; above this everything was cut away so that we only used about $^{2}/_{3}$ of the ventricle; the atrio-ventricular sulcus was not in the specimen, therefore. If this portion was brought to a standstill with potassium-free RINGER and was radiated for four hours with 3 radium enamel preparations no contractions appeared, but the fluid used revived an eel's heart and produced contractions which lasted for hours. See fig. 13.

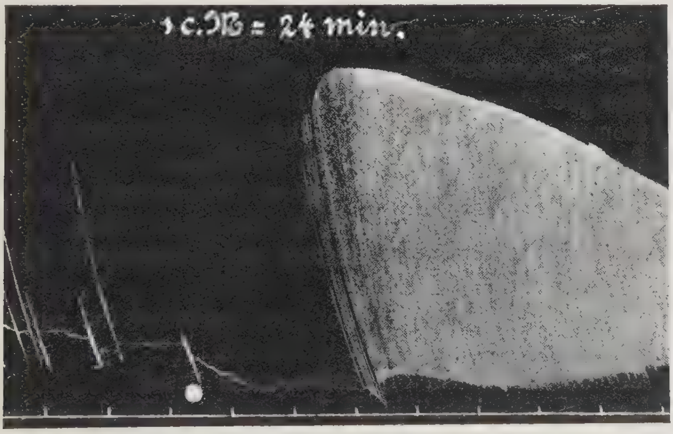


Fig. 12. Eel's heart perfused in circulation with radium radiation fluid obtained from the heart apex of a frog.

If we repeat the experiment without radiation the eel's heart does not resume its contractions.

We may conclude that:

1) Automatin is not specific. (frog or eel).

2) If the nodal tissue is removed automatin cannot cause the

heart point to contract. The automatin evidently acts via or on the nodal tissue.

3) In the heart muscle we can find a great quantity of „mother substance".

Summary.

1) External radiation with both alpha and beta rays can revive a heart which has ceased to beat through lack of potassium and extract substances.

2) Alpha and beta rays act by generating in the heart alpha- respectively beta-automatin.

3) The automatin are formed out of a mother substance „automatinogen."

4) Alpha and beta automatin are not identical.

5) Only beta automatin is found in its natural form.

6) Beta automatin is formed in the heart through the beta radiation of potassium.

7) The automatins are: dialysable, thermostable, soluble in alcohol and unsoluble in aether, can be filtered through the ultra-filter, are adsorbed by talcum, do not noticeably lower the surface tension, cannot be seen in the ultra-microscope, are not optically active, are not fluorescent, show no bands in the ultra-violet spectrum, do not alter the electrical conductivity.

8) Automatinogen is dialysable, thermostable, soluble in alcohol and unsoluble in aether, is adsorbed by Talcum.

9) In the circulation fluid Katalase and Peroxydase can be found.

10) Automatinogen can be found in the whole heart.

11) Automatinogen cannot restore the automatism which has been disturbed in the heart.

12) Automatin is necessary for the revival of the automatism, below a certain concentration it is inactive.

13) Automatin acts via or on the nodal tissue.

14) Also in the heart which has ceased to beat external beta radiation transforms automatinogen into automatin.

15) Automatinogen in solution can be transformed into automatin through external radium radiation.

REGISTER OP ZESDE REEKS

NAAMREGISTER

Bladz.

PH. ARONS, Heart Automatins . . . . VIII 175

B. BAKKER, The Automatic Movements of the Oesophagus and Radioactivity. (Abstract of his Thesis. Utrecht 1924) . . . . VII 129

C. E. BENJAMINS, Contribution à la connaissance des réflexes toniques des muscles de l'oeil . . . . I 210

G. J. V. D. BOVENKAMP, Desensitization of the heart for beta-rays . . . . V 119

J. F. G. BREVEÉ. Zie onder J. G. DUSSER DE BARENNE.

G. C. E. BURGER und J. G. DUSSER DE BARENNE, Ein Apparat zur graphischen Bestimmung des Gesamtgaswechsels beim Menschen . . . . VII 166

G. C. E. BURGER, The Blood circulation after muscular work. (Abstract of his Thesis. Utrecht 1923) . . . . . . VII 85

G. C. E. BURGER. Zie onder J. G. DUSSER DE BARENNE.

D. G. COHEN TERVAART. Zie onder J. G. DUSSER DE BARENNE.

H. C. A. DETMAR, De invloed der aardalcali-metalen op den radio-actieven evenwichtstoestand onderzocht aan de K/U lijn . . . . I 1

J. G. DUSSER DE BARENNE u. D. G. COHEN TERVAART, Unters. u. d. Beziehungen zwischen Innervation und Chemismus der quergestreiften Muskeln. 1e Mitt. ü. d. Kreatingehalt der Skelettmuskeln b. d. Enthirnungsstarre und anderen Formen von Hyperinnervation. (Pflüger's Arch. Bd. 195, p. 370) . . . . V 28

J. G. DUSSER DE BARENNE and J. B. ZWAARDEMAKER, On the influence of the vagi on the action-currents of the diaphragm during respiration. (XIth Intern. Physiol. Congress, held in Edinburgh, July 23—27 1923) . . . . V 60

J. G. DUSSER DE BARENNE, Unters. u. d. Aktionsströme der quergestreiften Muskulatur bei der Enthirnungsstarre der Katze und der Willkürkontraktion des Menschen . . V 122

J. G. DUSSER DE BARENNE andw J. B. ZWAARDEMAKER, On the influence of the vagi on the frequency of the action currents of the diaphragm during its respiratory Movements . . . . V. 134

Bladz.

J. G. DUSSER DE BARENNE and G. C. E. BURGER, A Method for the graphic registration of oxygen consumption and carbon dioxyde output; the respiratory exchange in decerebrate rigidity . . . . VI 141
J. G. DUSSER DE BARENNE and J. F. G. BREVÉE, The interpretation of the electromyogram of striated muscle during contractions set up by central nervous excitation. (Journal of Physiology, Vol. 61. 1926) . . . . VII 66
J. G. DUSSER DE BARENNE und G. C. E. BURGER, Eine einfache Methode zùr Bestimmung des Gesamtgaswechsels beim künstlich ventilirtem Tier . . . . VII 163
J. G. DUSSER DE BARENNE and G. C. E. BURGER, On the action of insulin . . . . VII 186
J. G. DUSSER DE BARENNE und G. C. E. BURGER, Graphische Methoden zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels des Menschen im Arbeitsversuch . . . . VIII 105
J. G. DUSSER DE BARENNE und G. C. E. BURGER, Untersuchungen uber den Gaswechel des Menschen bei statischer Arbeit . . . . VIII 122
C. A. T. ENGELMAN, Sentitization of the heart for external radioactive radiation. . . . . VIII 88
H. J. EIJKMAN, Clinical olfactometry . . . . VIII 76
T. P. FEENSTRA, Ionenbalanceering. (Dissertatie, Utrecht Juli 1921) . . . . II 1
T. P. FEENSTRA, Tonus en radio-activiteit . . . . . . III 199
T. P. FEENSTRA. Zie onder E. H. JANNINK en H. ZWAARDEMAKER.
G. GRYNS, Y-a-t-il une relation entre le pouvoir absorbant à l'égard de la chaleur rayonnante et le pouvoir odorant des substances. . . . . I 158
G. GRYNS. Zie onder H. ZWAARDEMAKER.
I. GUNZBURG, Influence de l'uranium et du potassium sur la viscosité des liquides colloidaux. (Uit: Archives néerl. de Physiol. t. 4 p. 233, 1920) . . . . II 112
I. GUNZBURG, A propos de „l'escalier" dans les cornbes du travail musculaire. . . . . : I 219
K. T. A. HALBERTSMA, De vasomotorische prikkelbaarheid onder invloed van radio-actieve elementen en hormonen. III 1
F. HOGEWIND, Analysis and Mensuration of street noises. VIII 145
F. HOGEWIND. Zie onder H. ZWAARDEMAKER.
E. H. JANNINK en T. P. FEENSTRA, De vervangbaarheid van kaliumionen door uranylionen bij de doorstrooming van het overlevende konijnenhart. (Uit: Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1920 p. 1406) . . . . II 156

Bladz.

E. H. JANNINK, The influence of potassium in the intestinal movement, abstract of his Thesis Utrecht 20th Dec., 1921 . . . . V 13
L. KAISER, Les lignes d'équilibre de K. Rb et Cs avec Ur. I 224
K. KOMURO, Le sens du goût a-t-il un coefficient de température. (Arch. Néerl. de Physiol. t. V p. 572, 1921). IV 74
K. KOMURO, Le minimum perceptible de l'odorat dans une enceinte absolument inodore (camera inodorata). (Arch. Néerl. de Physiol. t. VI p. 20, 1922) . . . . IV 82
K. KOMURO, On smelling during complete exhaustion (resp. adaptation for a given odour. (Proc. Royal. Acad. of Sciences, Amsterdam, Vol. 23 p. 1442, 1921) . . . IV 87
K. KOMURO, l'Olfactométrie dans l'air parfumé. (Arch. Néerl. de Physiol. t. VI p. 58, 1922) . . . . IV 94
W. H. LEVEND, Over colloidaal ionium-hydroxyde en hartautomatie. (Dissertatie, Utrecht Juni 1921) . . . . II 162
L. MOLL. Zie onder F. ROELS.
H. J. NIJHUIS, Sensitization and heart automatism. . VIII 54
S. OHMA, La classification des odeurs aromatiques en sous-classes. (Arch. Néerl. de Physiol. t. VI p. 567, 1922) . IV 132
S. OHMA. Zie onder H. ZWAARDEMAKER.
H. DE RAAD, Uterusbeweging en radio-activiteit . . . III 71
G. F. ROCHAT, Sur l'augmentation de la pression intraoculaire par excitation du nerf sympathique chez le lapin . . . I 203
F. ROELS and L. MOLL, On the Index loquelae . . . . I 240
J. P. SLOOFF, Het ventrikel-electrogram van kikvorsch en aal onder invloed van radio-actieve atomen. . . . III 123
E. SMITS, Caesium and the heart . . . . V 136
M. J. E. M. STEIJNS, The influence of Calcium on the power of the heart . . . . V 189
M. J. E. M. STEIJNS. Zie onder H. ZWAARDEMAKER.
J. N. VOORSTAD, Alpha-Rays and Heart-action. . . . V 152
A. J. WIERINGA, Emanation and Heart. (Abstract of his Thesis. Utrecht 1925) . . . . VII 102
A. V. D. WILLIGEN, Calcium and Myogenic Heart-properties . . . . V 170
W. R. WITANOWSKI, Natrium und Herzautomatie. (Pflüger's Archiv. Bd. 212. p. 726) . . . . VII 55
W. R. WITANOWSKI. Zie onder H. ZWAARDEMAKER.
H. ZEEHUISEN. Zie onder H. ZWAARDEMAKER.
H. ZWAARDEMAKER, Een Hart-Paradoxon . . . . . . I 54
H. ZWAARDEMAKER, Radiobiologie . . . . I 59
H. ZWAARDEMAKER en G. GRYNS, Sur l'action du polonium

Bladz.

sur le coeur de grenouille immobilisé par la solution de RINGER privée de potassium . . . . I 76
H. ZWAARDEMAKER, Die Bedeutung des Kaliums im Organismus. I 81
H. ZWAARDEMAKER, Radio-antagonisme et balancement des ions. I 128
H. ZWAARDEMAKER et C. BAKKER, le diamagnétisme des liquides animaux . . . . I . 133
H. ZWAARDEMAKER, le sens de l'adsorption des substances volatiles, essai d'une théorie du mécanisme périphérique d'olfaction et de son application à la pathologie de l'anosmie essentielle . . . . I 142
H. ZWAARDEMAKER and H. ZEEHUISEN, on the electric nebulae of antipyretica . . . . I 172
H. ZWAARDEMAKER and H. ZEEHUISEN, on the sign of the electrical phenomenon and the influence of lyotrope series observed in this phenomenon . . . . I 178
H. ZWAARDEMAKER and F. HOGEWIND, on the spontaneous transaction to a colloidal state of solutions of odorous substances by exposure to ultraviolet light . . . . I 190
H. ZWAARDEMAKER and F. HOGEWIND, On the photoelectricity of gels . . . . I 197
H. ZWAARDEMAKER et F. HOGEWIND, Le diamagnetisme des substances odorantes . . . . I . . 231
H. ZWAARDEMAKER and H. ZEEHUISEN, On the relation between the electrical phenomon in cloudlike condensed odorous water vapours and smell intensity . . . . I 249
H. ZWAARDEMAKER, On polonium radiation and recovery of function . . . . I 253
H. ZWAARDEMAKER and F. HOGEWIND, On spray-electricity and waterfall electricity . . . . I 256
H. ZWAARDEMAKER, Radioactivité et vie. (Conférence faite à l'Assemblée générale de la Société hollandaise des Sciences, le 24 Mai 1919) . . . . II 92
H. ZWAARDEMAKER, La technique de l'étude de la radioactivité physiologique. (Uit: Archives néerl. de Physiol. T. 5 p. 285, 1921) . . . . II 121
H. ZWAARDEMAKER, Dierlijke electriciteit en dierlijke radioactiviteit. (Voordr. Genootsch. Nat. Gen. Heelk. Amsterdam Oct. 1918) . . . . II 135
H. ZWAARDEMAKER, On physiological radio-activity. (Uit: Journ. of Physiology, Vol. 53 p. 273, 1920) . . . . II 204
H. ZWAARDEMAKER, The replacement of potassium by ura-

		Bladz.
nium in perfusion of the heart. (Uit: Journ. of Physiology, Vol. 55 p. 3, 1921)	II	221
H. ZWAARDEMAKER et T. P. FEENSTRA, Substitution du potassium par l'émanation de radium, dans le liquide de Sidney Ringer. (Uit: C. R. Soc. de Biologie T. 84 p. 377, 1921)	II	226
H. ZWAARDEMAKER, Le paradoxe radio-physiologique. (Uit: C. R. Soc. de Biologie T. 84 p. 704, 1921)	II	231
H. ZWAARDEMAKER, On sensibilisation to radioactivity by the action of hormones	II	233
H. ZWAARDEMAKER, Eine methode um Stoffe in isotomischer Lösung in die Riechspalte zu bringen	II	237
H. ZWAARDEMAKER, On the adsorption of odorous Molecules to the surface of solids	II	242
H. ZWAARDEMAKER and H. ZEEHUISEN, On spray-electricity of solutions of electrolytes	II	246
H. ZWAARDEMAKER, La loi de la substitution équiradioactive et la sensibilisation (livre jubilaire Léon Fredericq, Archives internationales de Physiologie, vol. 18. p. 282)	III	179
Ueber Fehlermöglichkeiten beim Vornehmen radiophysiologischer Untersuchungen) Pflüger's Archiv. Bd. 193 p. 317)	III	193
H. ZWAARDEMAKER, On superficial and internal Processus (K. Akad. van Wetenschappen, Amsterdam 23 Dec. 1921. Proc. vol. 24 p. 246)	III	200
H. ZWAARDEMAKER, On the alpha-automaticity of the autonomous organs (K. Akad. van Wetenschappen Amsterdam 24 Juni 1922, Proc. vol. 25 p. 152).	III	205
H. ZWAARDEMAKER, The physiological laboratory of the state university of Utrecht.	IV	65
H. ZWAARDEMAKER, Odeur et chimisme. (Arch. Néerl. de Physiol. t. VI p. 336, 1922)	IV	113
H. ZWAARDEMAKER, Is de Bioradioactiviteit oorzaak van een aantal automatismen?	V	1
H. ZWAARDEMAKER, La corpusculo-équivalence des dosages radiobiologiques une loi empirique (C. R. de la Soc. de biologie T. 88 p. 720, 1923)	V	3
H. ZWAARDEMAKER, Bioradioactivité et loi de l'entropie (C. R. de la Soc. de biologie T. 90 p. 68, 1924)	V	8
H. ZWAARDEMAKER et T. P. FEENSTRA, Pulsations du coeur de la grenouille sous l'influence de l'émanation après enlèvement du potassium diffusible (C. R. de la Soc. de biologie T. 90, p. 1145, 1924)	V	11

Bladz.

H. ZWAARDEMAKER, Die Ka-Ca-Aequilibrierung in tierischen Systemen (Bioch. Zeitschr. Bd. 132 p. 95, 1922). . . . V 61

H. ZWAARDEMAKER, Die Alpha-Automatien des Herzens (Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 43, p. 287, 1923. Festschrift für R. Tigerstedt) . . . . V 70

H. ZWAARDEMAKER, L'Action physiologique du potassium et du calcium (Communication faite à l'occasion du 75me anniversaire de la fondation de la Soc. de Biol. Séance du 27 mai 1923) . . . . V 96

H. ZWAARDEMAKER u. S. OHMA, Ueber physiologische Schallmessung. V 107

H. ZWAARDEMAKER, Nieuwere Hoortoestellen (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1924 II p. 641) . . . . VI 1

H. ZWAARDEMAKER, Mouvements automatiques du Canal digestif et Bioradioactivité. (Arch. Néerl. de Physiol. T. 10 p. 1, 1925). . . . . VI 55

H. ZWAARDEMAKER, Synapses et Bioradioactivité, (Arch. Néerl. de Physiol. T. 10 p. 54, 1925) . . . . VI 77

H. ZWAARDEMAKER, Bioradioactivity and Humoral Environment (Qu. J. of exp. Physiol. Vol. 14 p. 339, 1924). VI 88

H. ZWAARDEMAKER, T. P. FEENSTRA and M. E. J. M. STEYNS, Emanation and Calcium. (Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Proc. Vol. 27, p. 425, March 29, 1924) . . . VI 102

H. ZWAARDEMAKER and T. P. FEENSTRA, On Cathode-Rays as Substitutes of Potassium (Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam Proc. Vol. 18, p. 650, June 27, 1925) . . . VI 108

H. ZWAARDEMAKER, the Biological Action of Potassium and its Radioactivity (J. of Pharmacology and exp. therapeutics Vol. 21, p. 151, 1923) . . . . VI 115

H. ZWAARDEMAKER, Die zwei Gesetze der Bioradioaktivität . . . . VI 156

H. ZWAARDEMAKER CZN., De parabolische spiegel als middel tot geluidsverdichting, verloren en schadelijk geluid daarbij. . . . . VII 1

H. ZWAARDEMAKER CZN., Die Emanation als Kalium-vertreter. Pawlow Festschrift, Petrogad 1924. p. 61 . . . . VII 4

H. ZWAARDEMAKER u. H. ZEEHUISEN, Ueber Ionenkonzentration und Frequenz der Herzwirkung. Pflügers Archiv. Bd. 204 p. 144. 1924 . . . . VII 14

H. ZWAARDEMAKER. Die Bioradioaktivität, energetisch betrachtet. Pflüger's Archiv. Bd. 205, p. 20. 1924 . . . VII 21

H. ZWAARDEMAKER, Korpuskuloäquivalenz oder energetische Gleichheit in der Radiumbiologie. H. Griesbach's Festschrift, Giessen 1925, p. 131 . . . . VIII 38

Bladz.

H. ZWAARDEMAKER, The Balance in radio-physiological equilibria shifted by L. Adrenalin towards the Alpha-side, and by D. Adrenalin towards the Beta-side. K. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 31 Oct. 1925 . . . . VII 46

H. ZWAARDEMAKER and W. WITANOWSKI, On the transitory arrest of the Heart's action. (K. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 30 Jan. 1926) . . . . VII 49

H. ZWAARDEMAKER, „Op den Uitkijk" . . . . VIII 1

H. ZWAARDEMAKER, Das Erwachen eines Froschherzens nach Kaliumentziehung durch Poloniumstrahlung. . . . VIII 9

H. ZWAARDEMAKER, Ueber des Erwachen des durch Kaliumentziehung eur Ruhe gekommenen Herzens duch die Betastrahlung des Radiums . . . . VIII 18

H. ZWAARDEMAKER. Die Bestrahlungsschwelle bzw. die innere Schwelle des Ursprungsreizes im Herzen. . . . . VIII 26

H. ZWAARDEMAKER, Strahlendosis und Frequenz des Herzschlages . . . . VIII 36

H. ZWAARDEMAKER, Radiation-substances and cardiac Hormones. . . . . VIII 40

H. ZWAARDEMAKER, On some properties of the radiation substances (with weak radiation) . . . . VIII 46

H. ZWAARDEMAKER, On the origin of the radiation substances and their action on the heart . . . . VIII 50

J. B. ZWAARDEMAKER, Myogene harteigenschappen en radioactiviteit . . . . IV 1

J. B. ZWAARDEMAKER, The presence of cardio-regulative nerves in Petromyzon fluviatilis (K. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, March 24, 1923) . . . . V 53

J. B. ZWAARDEMAKER, Howell's theory of vagusinhibition examined on the regulating nerves of Petromyzon fluviatilis (XIth Intern. Physiol. Congress held in Edinburgh. July 23—27 1923) . . . . V 58

J. B. ZWAARDEMAKER, la Relation entre le Rayonnement radioactif et les Propriétés fondamentales du Coeur. I. Automatisme. (Arch. Néerl. de Physiol. T. 8 p. 414. 1923) . VI 16

J. B. ZWAARDEMAKER, le Rapport entre le Rayonnement radioactif at les Propriétés fondamentales du Coeur II Conduction (Arch. Néerl. de Physiol. T. 9 p. 159, 1924) . . . VI 28

J. B. ZWAARDEMAKER, Action du Nerf Vague et Radioactivité (Arch. Néerl. de Physiol. T. 9 p. 213, 1924) . . . . VI 40

J. B. ZWAARDEMAKER. Zie ook onder J. G. DUSSER DE BARENNE.

ZAKELIJKE KLAPPER

Bladz.

A.

α-stralen en hartswerking III — 205
„ V — 70
„ V — 152
aardalcalimetalen en radioactieve evenwichtstoestand I — 1
adaptatie v./h. reukzintuig IV — 87
adrenaline (l. en r.) VII — 46
antipyretica en nevelelectriciteit I — 172
aromatische reukstoffen IV — 132
automatie en bioradioactiviteit V — 1
automatines VIII — 40
„ VIII — 46
„ VIII — 50
„ VIII — 175

B.

β-stralen en hartswerking VIII — 18
bestraling van het hart VIII — 88
— drempelwaarde VIII — 26
— en harteigenschappen VI — 16
bestralingsstoffen VIII — 40
„ VIII — 46
„ VIII — 50
„ VIII — 175
bioradioactiviteit V — 1
„ VI — 156
„ VI — 88
„ VII — 21
— en entropie V — 8

C.

caesium en hartswerking V — 136
calcium en hartswerking V — 189
„ V — 170
„ V — 61
„ V — 96
„ VI — 102
camera inodorata IV — 82
chemisme v./d. reuk IV — 113
colloidale oplossing van reukstoffen, onder invloed van licht I — 190

Bladz.

D.

darmbewegingen en radioactiviteit V — 13
„ VI — 55
desensibilisatie v./h. hart V — 119
diamagnetisme I — 133
„ I — 231
diaphragme (actiestroomen) V — 60 en VI — 134
dierlijke electriciteit en radioactiviteit II — 135
druk (intraoculaire) en sympathicus I — 203

E.

electrocardiogram en radioactiviteit III — 123
electromyogram V — 60
„ VI — 134
„ VII — 66
emanatie (radium) en hartswerking II — 226
„ V — 11
„ VI — 102
„ VII — 66
energetische beschouwingen over radioactiviteit VII — 21
entropie en bio-radioactiviteit V — 3
equiradioactiviteit V — 8
„ III — 179
evenwichtstoestand v./h. hart I — 1
„ I — 224
— en adrenaline VII — 46

F.

foutenbronnen bij radiobiologische proeven III — 193
frequentie v./h. hart en bestralingsdosis VIII — 36

G.

gaswisseling VI — 141
„ VII — 163
„ VIII — 105
„ VIII — 122
gels I — 197
geluidsmeting V — 107

Bladz.

H.

hartautomatinen VIII — 40
" VIII — 46
" VIII — 50
" VIII — 175
hartparadoxon I — 54
hartswerking en α-stralen V — 152
— en β-stralen VIII — 18
— en bestraling VI — 16
" VI — 28
hartswerking en caesium V — 136
— en calcium V — 189
" V — 170
— en emanatie (radium) VII — 102
— en ionenconcentratie VII — 14
— en ioniumhydroxyde II — 162
— en natrium VII — 55
— en polonium I — 76

I.

index loquelae I — 240
insuline VII — 186
intraoculaire druk I — 203
ionenbalanceering I — 128
" II — 1
ionenconcentratie VII — 14
ioniumhydroxyde II — 162

K.

kalium I — 1
" I — 81
" II — 221
" V — 61
" V — 96
" VI — 115
kathodestralen VI — 108
koolzuurproductie VI — 141

L.

leven en radioactiviteit II — 92

M.

myogene harteigenschappen en radioactiviteit IV — 1

N.

natrium en hart VII — 55
nevelelectriciteit I — 172
" I — 178
" I — 256
— in verband met reuk I — 249

Bladz.

O.

oesophagus VII — 129
olfactometrie (klinische) VIII — 76
oppervlakteprocessen III — 200

P., Q.

parabolische spiegel VII — 1
paradoxon v./h. hart I — 54
" II — 231
petromyzon fluviatilis V — 53
physiologisch laboratorium IV — 65
photoelectriciteit van gels I — 197
polonium en hart I — 76
" I — 253
" VIII — 9

R.

radioactieve bestraling VIII — 88
radioactieve evenwichtstoestand I — 1
radioactieve proeven (techniek) II — 121
radioactiviteit en darmbewegingen V — 13
— dierlijke II — 135
— en electrocardiogram III — 123
— en konijnenhart II — 156
— en leven II — 92
— en myogene harteigenschappen IV — 1
— en synapsis VI — 77
— en tonus III — 199
— en uterusbeweging III — 71
— en vaguswerking VI — 40
— en vasomotorische prikkelbaarheid III — 1
radioantagonisme I — 128
reflexen (tonische — bij het oor) I — 210
reuk (chemisme en —) IV — 113
— classificatie aromatische reukstoffen IV — 132
— en nevelelectriciteit I — 249
— onderzoek met isotonische oplossing II — 237
reukstoffen en utraviolet licht I — 190
— adsorptie II — 242
reukzintuig-theorie v./h. perifere mechanisme I — 142

S.

sensibilisatie van het hart VIII — 54
smaakzin en temperatuur coeffecient IV — 74

Bladz.

spierarbeid I — 219
„ VII — 85
spieren (verband tusschen innervatie en chemisme) V — 28
— actie van dwarsgestreepte —) VI — 122
stofwisseling VII — 166
straatrumoer VIII — 145
synapsis en bioradioactiviteit VI — 77

T.

techniek der radioactieve proeven II — 121
temp. coeffecient v./h. smaakzintuig IV — 74
tonus III — 199
trapverschijnsel I — 219

U.

ultravioletlicht I — 190
uranium I — 1
„ II — 221
uterusbewegingen en radioactiviteit III — 71

Bladz.

V.

vagus (invloed van N. — op actiestroomen van diaphragma) V — 60
„ VI — 134
vagusinhibitie V — 58
vaguswerking en radioactiviteit VI — 40
vasomotorische prikkelbaarheid III — 1
viscositeit II — 112

W.

warmbloedig hart en radioactiviteit II — 156
watervalelectriciteit I — 256

X., Y., Z.

zenuwen (hart —) bij Petromyzon fluviat V — 53
zuurstofverbruik VI — 141

Erratum.

In Deel I pg. 38 e.v. in plaats van gramatoom te lezen *milli*gramatoom.

INHOUD.

		Bladz.
1.	H. ZWAARDEMAKER, „Op den Uitkijk" (Afscheidscollege van H. Zwaardemaker op 13 Juni 1927)	1
2.	H. ZWAARDEMAKER, Das Erwachen eines Froschherzens nach Kaliumentziehung durch Poloniumstrahlung (Pflügers' Arch. Bd. 213. S. 757)	9
3.	H. ZWAARDEMAKER, Ueber das Erwachen des durch Kaliumentziehung zur Ruhe gekommenen Herzens durch die Betastrahlung des Radiums (Pflügers' Arch. Bd. 215. S. 460)	18
4.	H. ZWAARDEMAKER, Die Bestrahlungsschwelle bzw. die innere Schwelle des Ursprungsreizes im Herzen (Pfl. Arch. Bd. 217, p. 1)	26
5.	H. ZWAARDEMAKER und H. ZEEHUISEN, Strahlendosis und Frequenz des Herzschlages (Pflügers Archiv. f. d. ges. Physiol. Bd. 217, p. 46)	36
6.	H. ZWAARDEMAKER, Radiation-substances and cardiac Hormones (K. Akad. v. Wet. Amsterdam, Nov. 27. 1926)	40
7.	H. ZWAARDEMAKER, On some properties of the radiation-substances (with weak radiation), (Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Maart 26 1927)	46
8.	H. ZWAARDEMAKER, On the origin of the radiation substances, and their action on the heart (Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, May 28 1927)	50
9.	H. J. NIJHUIS, Sensitization and heart-automatism (Abstract of thesis June 7 1927)	54
10.	H. J. EYKMAN, Clinical olfactometry (Abstract of his thesis. July 5. 1927)	76
11.	C. A. T. ENGELMAN, Sensitization of the heart for external radioactive radiation (Abstract of his thesis Oct. 25. 1927)	88

Bladz.

12. J. G. Dusser de Barenne und G. C. E. Burger, Graphische Methoden zur Bestimmung des Gesamtgaswechsels des Menschen im Arbeitsversuch (Pfl. Arch. Bd. 218. p. 222) 105

13. J. G. Dusser de Barenne und G. C. E. Burger, Untersuchungen über den Gaswechsel des Menschen bei statischer Arbeit (Pfl. Arch. Bd. 218. p. 239) 122

14. F. Hogewind, Analysis and mensuration of street noises (Abstract of his thesis. Utrecht Sept. 28. 1926) . . 145

15. Ph. Arons, Heart automatins (Extract of his thesis. Utrecht 1927) 175

16. Register op Zesde Reeks 185